



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

**Réalisation d'un nouveau prototype combiné TEP/TDM pour l'imagerie
moléculaire de petits animaux**

par : Philippe Bérard

Département de médecine nucléaire et de radiobiologie

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de
Sherbrooke,

en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph. D.)

13 ~~mai~~ 2010

Évaluateurs

Roger Lecomte, directeur de recherche, département de médecine nucléaire et
radiobiologie

M'hamed Bentourkia, président de jury, département de médecine nucléaire et
radiobiologie

Réjean Fontaine, membre externe au programme, département de génie électrique et
génie informatique

Philippe Després, membre externe à l'université, département de radio-oncologie,
Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-62834-8
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-62834-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

■+■
Canada

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	III
LISTE DES FIGURES.....	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
RÉSUMÉ.....	XIV
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION.....	1
1.1 LES DÉBUTS DE L'IMAGERIE MÉDICALE NUCLÉAIRE ET RADIOLOGIQUE	1
1.2 L'IMAGERIE MÉDICALE MODERNE.....	4
1.3 L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE	7
1.4 L'IMAGERIE MULTI-MODALE CLINIQUE.....	10
1.5 L'IMAGERIE MULTI-MODALE CHEZ LE PETIT ANIMAL	13
1.6 DESCRIPTION DU PROJET TEP/TDM À BASE DE PDA ET ORGANISATION DE LA THÈSE	14
CHAPITRE 2 – THÉORIE	18
2.1 L'IMAGERIE TEP.....	18
2.1.1 Bases physiques de la TEP	18
2.1.2 Résolution spatiale en TEP.....	24
2.1.3 DéTECTEURS TEP.....	38
2.2 L'IMAGERIE TDM.....	53
2.2.1 Bases physiques de la TDM.....	54
2.2.2 Résolution spatiale en TDM.....	60
2.2.3 TDM en mode intégration.....	63
2.2.4 TDM en mode comptage.....	67
2.2.5 Qualité d'image en TDM.....	73
2.3 LA DOSE.....	75
CHAPITRE 3 – MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	79
3.1 SURVOL DU TEP/TDM COMMUN.....	79
3.2 Le détecteur LabPET™.....	83
3.3 L'électronique LabPET™.....	87
3.4 Le tube à rayons-X.....	88
3.5 LES ALGORITHMES DE COMPTAGE.....	89
3.5.1 Algorithme de comptage avec veto.....	90
3.5.2 Algorithme de comptage avec mise en forme du signal.....	93
3.6 MONTAGE DU SIMULATEUR TOMOGRAPHIQUE TEP/TDM	94
3.7 GÉOMÉTRIE DU TEP/TDM ET IMPLICATIONS SUR LA RECONSTRUCTION.....	95
3.8 MESURES DES PERFORMANCES EN MODE TDM.....	98
3.9 MESURES DES PERFORMANCES EN MODE TEP.....	99
3.10 MIRES UTILISÉES AFIN DE CARACTÉRISER LES IMAGES TDM ET TEP.....	100
3.11 MESURE DE LA DOSE	101
3.12 OBTENTION D'IMAGES TEP ET TDM	102
3.13 DESCRIPTION DU DÉTECTEUR LABPET II.....	105
3.14 ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU DÉTECTEUR LABPET II.....	109
CHAPITRE 4 – RÉSULTATS	112
4.1 CARACTÉRISATION DU SIMULATEUR EN MODE TDM	112
4.2 CARACTÉRISATION DU SIMULATEUR EN MODE TEP	119
4.3 IMAGES TDM OBTENUES AVEC LA PREMIÈRE VERSION DU SIMULATEUR	121

4.4	MESURE DE LA DOSE AVEC LA DEUXIÈME VERSION DU SIMULATEUR	126
4.5	IMAGES TDM OBTENUES AVEC LA DEUXIÈME VERSION DU SIMULATEUR	127
4.6	FUSION D'IMAGES TEP/TDM.....	129
4.7	CARACTÉRISATION OPTOÉLECTRONIQUE DU DÉTECTEUR LABPET II.....	132
4.8	RÉSOLUTION EN ÉNERGIE ET EN TEMPS DU LABPET II.....	136
4.9	RÉSOLUTION SPATIALE INTRINSÈQUE DU LABPET II	146
CHAPITRE 5 – ANALYSE		149
5.1	ANALYSE DE LA RÉOLUTION SPATIALE EN TEP ET TDM.....	149
5.2	ANALYSE DE LA DOSE NÉCESSAIRE POUR OBTENIR UNE IMAGE AVEC LE DÉTECTEUR LABPET II	154
5.3	COMPARAISON DE LA DQE EN MODE COMPTAGE ET EN MODE INTÉGRATION.....	155
5.4	ORIGINALITÉ DES TRAVAUX ET PERSPECTIVES	157
CHAPITRE 6 – CONCLUSION		160
REMERCIEMENTS.....		168
BIBLIOGRAPHIE		169

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 2-1 : PARAMÈTRES EXPRIMANT LA DISTRIBUTION SPATIALE DUE À LA PORTÉE DU POSITRON DE DIFFÉRENTS RADIOISOTOPES UTILISÉS EN TEP.....	25
TABEAU 2-2 : CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES SCINTILLATEURS UTILISÉS EN TEP	40
TABEAU 3-1 : COMPOSITION DU KOVAR.....	85
TABEAU 3-2 : DENSITÉ DES DIFFÉRENTS MATÉRIAUX UTILISÉS.	101
TABEAU 3-3 : PARAMÈTRES UTILISÉS LORS DES ACQUISITIONS TDM AVEC LA PREMIÈRE VERSION DU SIMULATEUR.	103
TABEAU 3-4 : PARAMÈTRES UTILISÉS LORS DES ACQUISITIONS TDM ET TEP AVEC LA DEUXIÈME VERSION DU SIMULATEUR.	104
TABEAU 4-1 : VALEURS D'ATTÉNUATION OBTENUES POUR LES MATÉRIAUX DE LA MIRE DE CONTRASTE.....	125
TABEAU 4-2 : VALEURS MOYENNES DE GAIN DE DEUX MATRICES À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES.	134
TABEAU 4-3 : VALEURS MOYENNES DE COURANT D'OBSCURITÉ (NA) DE DEUX MATRICES À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES.	135
TABEAU 4-4 : VALEURS MOYENNES DE BRUIT D'OBSCURITÉ (PA/HZ ^{1/2}) DE DEUX MATRICES À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES.	136
TABEAU 4-5 : RÉOLUTION EN ÉNERGIE EN FONCTION DE LA TENSION À 511 KEV...	140
TABEAU 4-6 : POURCENTAGE DE DIAPHONIE OBSERVÉ.....	144
TABEAU 4-7 : LMH ET LDH MESURÉES DE LA FIGURE 4-38.	148

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1-1 : PREMIER SCANNER TEP CONÇU PAR LE DR. ERNEST YAMAMOTO DU BROOKHAVEN NATIONAL LABORATORY AU DÉBUT DES ANNÉES 1970 QUI SE RETROUVERA PAR LA SUITE À L'INSTITUT NEUROLOGIQUE DE MONTRÉAL DE L'UNIVERSITÉ MCGILL (WAGNER, 2006).	5
FIGURE 1-2 : A) IL EST POSSIBLE D'IDENTIFIER CERTAINES STRUCTURES DANS LE CAS D'UN TRACEUR TEL LE ^{18}F FDG, B) AVEC UN TRACEUR TEL LE ^{64}Cu -PHTALOCYANINE IL EST ENCORE POSSIBLE D'IDENTIFIER CERTAINES STRUCTURES GRÂCE AU CONTOUR DE L'ANIMAL, C) CEPENDANT LORS DE L'EXPÉRIMENTATION D'UN NOUVEAU RADIOTRACEUR TEL LE ^{64}Cu -ANNEXIN V, IL EST TRÈS DIFFICILE D'IDENTIFIER QUOI QUE CE SOIT.	9
FIGURE 1-3 : ACCUMULATION D'IODE RADIOACTIF DANS LES TISSUES THYROÏDIEN À LA BASE DE LA LANGUE. L'IMAGE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE EST SUPERPOSÉE À UNE RADIOGRAPHIE DU COU ET DE LA TÊTE. CE TYPE D'IMAGE ÉTAIT OBTENU DE FAÇON ROUTINIÈRE À L'HÔPITAL JOHN HOPKINS DANS LES ANNÉES 1970 (WAGNER, 2006).	10
FIGURE 1-4 : A) IMAGE OBTENUE AVEC UN APPAREIL TEP CLINIQUE, B) IMAGE D'UN RAT OBTENUE AVEC L'APPAREIL POUR PETITS ANIMAUX LABPET™ ET C) IMAGE D'UNE SOURIS OBTENUE AVEC L'APPAREIL POUR PETITS ANIMAUX LABPET™. IL EST POSSIBLE DE VOIR LE MANQUE DE DÉFINITION DANS L'IMAGE C) DÙ À UNE RÉOLUTION SPATIALE INSUFFISANTE.	17
FIGURE 2-1 : SCHÉMA ILLUSTRANT LES PRINCIPES PHYSIQUES DE LA TEP; DÉSINTÉGRATION DE L'ATOME INSTABLE, ÉMISSION DU POSITRON, DIFFUSION ET ANNIHILATION DE CE DERNIER AVEC UN ÉLECTRON, ÉMISSION DE DEUX PHOTONS DE 511 KEV, DÉTECTION EN COÏNCIDENCE DES DEUX PHOTONS ET TRAITEMENT DES COÏNCIDENCES POUR LA RECONSTRUCTION DE L'IMAGE.	19
FIGURE 2-2 : SCHÉMA ILLUSTRANT LA PROFONDEUR D'INTERACTION ET SON EFFET SUR LA LARGEUR DE LA LIGNE DE RÉPONSE. L'UTILISATION D'UN DÉTECTEUR DE TYPE 'PHOSWICH' TEL QU'ILLUSTRÉ À LA DROITE DU SCHÉMA, PERMET DE MINIMISER L'EFFET DE PROFONDEUR D'INTERACTION.	21
FIGURE 2-3 : SCHÉMA ILLUSTRANT LES DIFFÉRENTES SORTES DE COÏNCIDENCES POUVANT SURVENIR EN TEP; A) UNE COÏNCIDENCE VRAIE, B) UNE COÏNCIDENCE FORTUITE ET C) UNE COÏNCIDENCE DIFFUSÉE À L'INTÉRIEUR DU PATIENT.	22
FIGURE 2-4 : COURBES TYPQUES DE NEC OBTENUES SUR L'APPAREIL TEP POUR PETITS ANIMAUX LABPET™ AYANT 4 CM DE PROFONDEUR AXIALE (BERGERON, 2008).	24
FIGURE 2-5 : PROBABILITÉ DE DISTRIBUTION SPATIALE DE DIFFÉRENTS ISOTOPES COURAMMENT UTILISÉS EN TEP.	26
FIGURE 2-6 : EFFET DU CHAMP MAGNÉTIQUE SUR LA RÉOLUTION SPATIALE D'UN SYSTÈME TEP UTILISANT DIFFÉRENTS ISOTOPES (PENG, 2006).	26

FIGURE 2-7 : FACTEURS PHYSIQUES LIMITANT LA RÉOLUTION SPATIALE EN TEP ; A) LA PORTÉE DU POSITRON ET B) LA NON-COLINÉARITÉ D'ÉMISSION DES PHOTONS D'ANNIHILATION.	27
FIGURE 2-8 : RÉOLUTION SPATIALE DE DIFFÉRENTS TYPES D'APPAREILS TEP RÉPERTORIÉS SELON LEUR TYPE DE CODAGE ET LA DIMENSION DES CRISTAUX DU DÉTECTEUR (LECOMTE, 2004).	30
FIGURE 2-9 : CONTRASTE OBTENU LORS DE LA PROJECTION DE DEUX FONCTIONS AYANT DES LMH ÉGALES, MAIS DES LDH DIFFÉRENTES.	32
FIGURE 2-10 : FTM POUR LES DEUX FONCTIONS MENTIONNÉES; LA GAUSSIENNE (FTM 1) ET L'EXPONENTIELLE DÉCROISSANTE (FTM 2).	33
FIGURE 2-11 : FTM DES DIFFÉRENTES CONTRIBUTIONS À LA DÉGRADATION DE LA RÉOLUTION SPATIALE POUR UN SYSTÈME TEP POUR PETITS ANIMAUX TEL LE LABPET™. DÉTECTEURS DE 2 MM, RADIOISOTOPE ^{18}F , DIAMÈTRE D'ANNEAU DE 160 MM ET RECONSTRUCTION AVEC UN FILTRE DE COUPURE D'UNE FRÉQUENCE ÉGALE À 2 FOIS LA FRÉQUENCE D'ÉCHANTILLONNAGE.	35
FIGURE 2-12 : FDP THÉORIQUE DU SYSTÈME LABPET™ OBTENUE À PARTIR DE L'ANALYSE FRÉQUENTIELLE. DÉTECTEURS DE 2 MM, RADIOISOTOPE ^{18}F , DIAMÈTRE D'ANNEAU DE 160 MM ET RECONSTRUCTION AVEC UN FILTRE DE COUPURE D'UNE FRÉQUENCE ÉGALE À 2 FOIS LA FRÉQUENCE D'ÉCHANTILLONNAGE.	36
FIGURE 2-13 : FTM DES DIFFÉRENTES CONTRIBUTIONS À LA DÉGRADATION DE LA RÉOLUTION SPATIALE POUR UN SYSTÈME TEP CLINIQUE TEL LE 'BIOGRAPH TRUEPOINT' DE SIEMENS. DÉTECTEURS DE 4 MM, RADIOISOTOPE ^{18}F , DIAMÈTRE D'ANNEAU DE 700 MM ET RECONSTRUCTION AVEC UN FILTRE DE COUPURE D'UNE FRÉQUENCE ÉGALE À 2 FOIS LA FRÉQUENCE D'ÉCHANTILLONNAGE.	37
FIGURE 2-14 : FDP TOTALE D'UN SYSTÈME TEP CLINIQUE TEL LE 'BIOGRAPH TRUEPOINT'. DÉTECTEURS DE 4 MM, RADIOISOTOPE ^{18}F , DIAMÈTRE D'ANNEAU DE 700 MM ET RECONSTRUCTION AVEC UN FILTRE DE COUPURE D'UNE FRÉQUENCE ÉGALE À 2 FOIS LA FRÉQUENCE D'ÉCHANTILLONNAGE.	38
FIGURE 2-15 : SPECTRE EN ÉNERGIE TYPIQUE D'UN SCINTILLATEUR UTILISÉ EN TEP À 511 KEV (PEPIN ¹ , 2007).	43
FIGURE 2-16 : STRUCTURE DE BANDE D'ÉNERGIE D'UN SCINTILLATEUR.	44
FIGURE 2-17 : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT D'UN TPM CONVENTIONNEL (HAMAMATSU, 2006).	46
FIGURE 2-18 : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT D'UN TPM SENSIBLE À LA POSITION (HAMAMATSU, 2006).	46
FIGURE 2-19: PROFIL DU CHAMP ÉLECTRIQUE DE LA PDA DE TYPE 'REACH THROUGH' FABRIQUÉ PAR PERKINELMER OPTOÉLECTRONIQUE (PERKINELMER, 2006).	48
FIGURE 2-20 : SCHÉMA ÉQUIVALENT DU PRÉAMPLIFICATEUR ET DU DÉTECTEUR.	51

FIGURE 2-21 : MISE EN FORME D'UN SIGNAL PROVENANT D'UN SCINTILLATEUR AYANT UNE CONSTANTE DE TEMPS DE 40 NS POUR DIFFÉRENTE CONSTANTE DE TEMPS DU PRÉAMPLIFICATEUR.....	53
FIGURE 2-22 : APPAREIL TDM OÙ LES DÉTECTEURS ET LE TUBE À RAYONS-X SONT FIXES L'UN PAR RAPPORT À L'AUTRE ET TOURNENT AUTOUR DU PATIENT AFIN D'OBTENIR LES PROJECTIONS NÉCESSAIRES À LA RECONSTRUCTION DE LA COUPE AXIALE.....	54
FIGURE 2-23 : COEFFICIENTS D'ATTÉNUATION LINÉAIRE DE L'EAU ET DES OS EN FONCTION DE L'ÉNERGIE DU PHOTON.	57
FIGURE 2-24 : UNITÉS HOUNSFIELD DES DIFFÉRENTS TISSUS DU CORPS HUMAIN (KALENDER, 2005).	58
FIGURE 2-25 : CORRECTION DES COEFFICIENTS D'ATTÉNUATION LINÉAIRE POUR LA TEP À PARTIR DES COEFFICIENTS OBTENUS EN TDM (TOWNSEND ¹ , 2008).....	59
FIGURE 2-26 : GRANDISSEMENT DU POINT FOCAL DE LA SOURCE SUR LE PLAN DU DÉTECTEUR.	60
FIGURE 2-27 : FTM DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DÉGRADANT LA RÉOLUTION SPATIALE D'UN APPAREIL TDM AYANT DES DÉTECTEURS DE 1 MM, UNE SOURCE AYANT UN POINT FOCAL DE 50 MM, UN FACTEUR D'AGRANDISSEMENT DE 2 ET UTILISANT UN DOUBLE ÉCHANTILLONNAGE AINSI QU'UN ALGORITHME DE RECONSTRUCTION DE TYPE SHEPP-LOGAN.	63
FIGURE 2-28 : FDP OBTENUE À PARTIR DE LA FTM DE LA FIGURE 2-27.....	64
FIGURE 2-29 : DQE(0) EN FONCTION DE LA DOSE ADMINISTRÉE POUR DEUX TYPES D'EXAMENS DIFFÉRENTS ET DIFFÉRENTS SCINTILLATEURS UTILISÉS EN RADIOGRAPHIE (SIEWERDSSEN, 1997).....	67
FIGURE 2-30 : POIDS STATISTIQUE POUR UN SYSTÈME D'INTÉGRATION, DE COMPTAGE SIMPLE ET DE COMPTAGE AVEC UNE PONDÉRATION EN ÉNERGIE SELON E^3 (GIERSCH, 2004).....	68
FIGURE 2-31 : SCHÉMA ILLUSTRANT LES DEUX TYPES DE TEMPS MORT. LE TEMPS MORT PARALYSABLE EN A) ET LE TEMPS MORT NON-PARALYSABLE EN B) (KNOLL, 2000).	70
FIGURE 2-32 : NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS DÉTECTÉS EN FONCTION DU VRAI NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS POUR LE MODÈLE PARALYSABLE ET NON-PARALYSABLE AVEC UN TEMPS MORT DE 100 NS.	71
FIGURE 2-33 : DÉVIATION DE LA STATISTIQUE DE POISSON POUR LE MODÈLE PARALYSABLE (P) ET NON-PARALYSABLE (NP) EN FONCTION DU NOMBRE DE VRAIS ÉVÉNEMENTS AVEC UN TEMPS MORT DE 100 NS.....	72
FIGURE 2-34 : DQE(0) POUR UN SYSTÈME DE COMPTAGE PARALYSABLE AYANT DIFFÉRENTES VALEURS DE TEMPS MORTS.	73
FIGURE 3-1 : SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE L'ÉLECTRONIQUE DU LABPET™ INCLUANT LE	

MODULE DE DÉTECTION ET L'ÉLECTRONIQUE ANALOGIQUE FRONTALE (ROBERT, 2005).....	79
FIGURE 3-2 : SCHÉMA DU DÉTECTEUR LABPET™	84
FIGURE 3-3 : TRANSMISSION POUR LE KOVAR, L'ALUMINIUM ET LE LYSO EN FONCTION DE L'ÉNERGIE DES PHOTONS INCIDENTS POUR UNE ÉPAISSEUR DE MATÉRIEL DONNÉE.	85
FIGURE 3-4 : MODULE LABPET™ OUVERT MONTRANT L'ÉPAISSEUR DU BOÎTIER (À GAUCHE). MODULE LABPET™ MODIFIÉ AVEC UNE MINCE FENÊTRE EN ALUMINIUM (FACE GAUCHE) AFIN DE FACILITER LA TRANSMISSION DES RAYONS-X JUSQU'AU CRISTAL LYSO (À DROITE).	86
FIGURE 3-5 : CARTES ANALOGIQUE ET NUMÉRIQUE DU LABPET™ AINSI QUE SES PRINCIPALES COMPOSANTES (FONTAINE, 2005).....	88
FIGURE 3-6 : SCHÉMA DU TUBE À RAYONS-X FME-065 DE LA COMPAGNIE FEINFOCUS (FEINFOCUS DATA SHEET, 2002).....	89
FIGURE 3-7 : SIGNAL NUMÉRISÉ À LA SORTIE DU CSP PRÉSENTANT UNE OSCILLATION AUX ALENTOURS DES ÉCHANTILLONS 12 À 17.....	90
FIGURE 3-8 : IMPLÉMENTATION DE L'ALGORITHME DE COMPTAGE AVEC VETO (RIENDEAU, 2007).	91
FIGURE 3-9 : SCHÉMA ILLUSTRANT LA VALEUR ÉVALUÉE POUR LE PLANCHER DE RÉFÉRENCE AINSI QUE L'ÉNERGIE ATTRIBUÉE AUX ÉVÉNEMENTS. LORSQU'IL Y A UN DEUXIÈME ÉVÉNEMENT RAPPROCHÉ, CELUI-CI EST HABITUELLEMENT IGNORÉ (RIENDEAU, 2007).	92
FIGURE 3-10 : EFFET DE DIFFÉRENTS TYPES D'EMPILEMENT SUR LE SIGNAL; A) EMPILEMENT SUR L'ONDE MONTANTE ('LEADING-EDGE PILE-UP'), B) EMPILEMENT SUR L'ONDE DESCENDANTE ('TRAILING-EDGE PILE-UP') (ICRU, 1994).	92
FIGURE 3-11 : IMPLÉMENTATION DE L'ALGORITHME DE COMPTAGE AVEC ESTIMATION DU SIGNAL DE RÉFÉRENCE PAR UNE EXPONENTIELLE DÉCROISSANTE (RIENDEAU, 2007).	93
FIGURE 3-12 : SCHÉMA ILLUSTRANT LE FONCTIONNEMENT DE L'ALGORITHME DE COMPTAGE AVEC MISE EN FORME DU SIGNAL (RIENDEAU, 2007).	94
FIGURE 3-13 : PHOTO DU SIMULATEUR TEP/TDM MONTRANT SES PRINCIPALES COMPOSANTES.	95
FIGURE 3-14 : SCHÉMA DU MONTAGE MONTRANT L'AXE CENTRAL DE L'ACQUISITION TEP ET TDM AINSI QUE L'ÉCHANTILLONNAGE QUI EST SUPÉRIEUR AU CENTRE DE L'OBJET COMPARATIVEMENT AUX CÔTÉS POUR LE MODE TEP.....	95
FIGURE 3-15 : IMAGE DE LA MIRE SHEPP-LOGAN RECONSTRUITE AVEC FBP DANS LE CAS OÙ; A) LES DONNÉES SONT ÉCHANTILLONNÉES ÉQUIANGULAIREMENT, B) IL	

Y A UN DÉTECTEUR MANQUANT À TOUS LES 4 DÉTECTEURS ET C) LES DONNÉES MANQUANTES SONT EXTRAPOLÉES PAR INTERPOLATION SIMPLE.	96
FIGURE 3-16 : OPÉRATION EFFECTUÉE AVEC LE TUBE À RAYONS-X AFIN DE RETROUVER LA POSITION DE CHAQUE DÉTECTEUR.	97
FIGURE 3-17 : POSITION OBTENUE DE CHAQUE DÉTECTEUR PAR RAPPORT À LA SOURCE À RAYONS-X.	97
FIGURE 3-18 : MIRE DE RÉOLUTION (À GAUCHE) ET MIRE DE CONTRASTE (À DROITE) UTILISÉE AFIN D'ÉVALUER LES IMAGES TDM. LES DIFFÉRENTS MATÉRIAUX NUMÉROTÉS SONT INDICUÉS AU TABLEAU 3-2.	100
FIGURE 3-19 : MIRE ULTRA MICRO HOT SPOT PHANTOM™ UTILISÉE AFIN D'ÉVALUER LA RÉOLUTION SPATIALE EN TEP.	101
FIGURE 3-20 : PHOTO MONTRANT LE DOSIMÈTRE, LA CHAMBRE À IONISATION AINSI QUE LA MIRE DE HDPE.	102
FIGURE 3-21 : DESSIN SCHÉMATIQUE DE LA STRUCTURE 'REACH-THROUGH' DES MATRICES DE PDA FABRIQUÉ PAR PERKINELMER OPTOÉLECTRONIQUE ILLUSTRANT LE DOPAGE AINSI QUE LES DIFFÉRENTES CATHODES.	106
FIGURE 3-22 : DESSIN TECHNIQUE DE L'ASSEMBLAGE DES DEUX MATRICES DE PDA SUR LE SUPPORT DE CÉRAMIQUE.	108
FIGURE 3-23 : DESSIN TECHNIQUE DU BLOC DE SCINTILLATEUR FABRIQUÉ PAR PROTEUS INC. AINSI QUE LA DISPOSITION ENVISAGÉE DE CES MODULES DANS UN ANNEAU COMPLET DE DÉTECTEURS.	108
FIGURE 3-24 : LES DIFFÉRENTES COMPOSANTES MENANT AU DÉTECTEUR LABPET II; A) LA CÉRAMIQUE, B) LES DEUX MATRICES DE PDA DISPOSÉES SUR LA CÉRAMIQUE, C) LE BLOC DE SCINTILLATEUR LYSO ET D) LE BLOC DE SCINTILLATEURS COLLÉ À L'ASSEMBLAGE DE PDA POUR FORMER LE MODULE DE DÉTECTION LABPET II.	109
FIGURE 3-25 : CARTE ANALOGIQUE CONÇUE PAR LE GRAMS. ON PEUT DISTINGUER LES QUATRE PRÉAMPLIFICATEURS INTÉGRÉS À 16 VOIES ET LES 64 ÉTAGES D'AMPLIFICATION SOUS LA CARTE (À GAUCHE). LA CARTE ANALOGIQUE SE BRANCHE DANS LA CARTE NUMÉRIQUE DU LABPET™ (À DROITE).	110
FIGURE 4-1 : SPECTRES EN ÉNERGIE TYPIQUES OBTENUS AVEC LE DÉTECTEUR LABPET™ AYANT SEULEMENT DU LYSO.	113
FIGURE 4-2 : SIGNAUX OBTENUS POUR UN COURANT DE A) 25 MA ET B) 100 MA. IL EST PLUS FACILE D'IDENTIFIER L'EFFET D'EMPILEMENT LORSQUE LE COURANT AUGMENTE.	115
FIGURE 4-3 : RAPPORT DE LA DÉVIATION STANDARD DU TAUX DE COMPTAGE EXPÉRIMENTAL PAR RAPPORT À LA STATISTIQUE DE POISSON POUR 12 CANAUX SE TROUVANT SUR UNE MÊME CARTE ANALOGIQUE.	116

FIGURE 4-4 : SPECTRE EN ÉNERGIE MESURÉ PAR L'ALGORITHME 1 (A1) ET L'ALGORITHME 2 (A2) POUR DIFFÉRENTES VALEURS DE COURANT.....	116
FIGURE 4-5 : TAUX DE COMPTAGE DE L'ALGORITHME AVEC VETO (ALGORITHME 1) ET DE L'ALGORITHME AVEC MISE EN FORME DU SIGNAL (ALGORITHME 2) EN FONCTION DU COURANT APPLIQUÉ AU TUBE À RAYONS-X.....	118
FIGURE 4-6 : INVERSE DU NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS VRAIS EN FONCTION DE L'INVERSE DU NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS DÉTECTÉS POUR L'ALGORITHME DE COMPTAGE AVEC VETO.....	118
FIGURE 4-7 : INVERSE DU NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS VRAIS EN FONCTION DE L'INVERSE DU NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS DÉTECTÉS POUR L'ALGORITHME DE COMPTAGE AVEC MISE EN FORME DU SIGNAL.....	119
FIGURE 4-8 : SIGNAL DE 511 KEV NUMÉRISÉ AVEC LE PRÉAMPLIFICATEUR DE CHARGES EN MODE TEP. LES ÉCHANTILLONS SONT OBTENUS À UNE FRÉQUENCE DE 45 MHZ, SOIT AVEC UNE INTERVALLE DE 22.2 NS.....	120
FIGURE 4-9 : SPECTRE EN ÉNERGIE TYPIQUE POUR UN DÉTECTEUR LABPET™ NE COMPORTANT QUE DU LYSO.....	120
FIGURE 4-10: SPECTRE EN TEMPS TYPIQUE OBTENU POUR UNE LIGNE DE RÉPONSE EN COÏNCIDENCE LYSO-LYSO.	121
FIGURE 4-11 : IMAGE RECONSTRuite D'UN MINCE FIL DE TUNGSTÈNE PAR L'ALGORITHME FBP.	122
FIGURE 4-12 : PROFIL DE LA FDP MESURÉE EXPÉRIMENTALEMENT AVEC UNE FONCTION GAUSSIENNE AJUSTÉE.....	122
FIGURE 4-13 : COMPARAISON DE LA FTM THÉORIQUE ET EXPÉRIMENTALE.	123
FIGURE 4-14 : IMAGE RECONSTRuite DE LA MIRE DE RÉOLUTION AYANT DES TROUS DE 1, 2, 3, 4 ET 5 MM.	124
FIGURE 4-15 : IMAGE RECONSTRuite DE LA MIRE DE PLEXIGLAS POSSÉDANT DES MATÉRIAUX AYANT DIFFÉRENTS COEFFICIENTS D'ATTÉNUATION.	125
FIGURE 4-16 : IMAGE RECONSTRuite D'UN CYLINDRE REMPLI D'EAU (À GAUCHE) ET LE PROFIL D'UNE LIGNE CENTRALE (À DROITE).....	126
FIGURE 4-17 : BRUIT MESURÉ D'UNE IMAGE RECONSTRuite D'UN CYLINDRE D'EAU EN FONCTION DE LA DOSE ABSORBÉE.....	126
FIGURE 4-18 : DOSE INSTANTANÉE MESURÉE EN FONCTION DU COURANT APPLIQUÉ AU TUBE À RAYONS-X.....	127
FIGURE 4-19 : MIRE D'EAU OBTENUE AVEC UNE DOSE DE 10.44 MGY (À GAUCHE) ET LE PROFIL D'UNE LIGNE CENTRALE (À DROITE).....	128
FIGURE 4-20 : DIFFÉRENTES IMAGES D'UNE SOURIS DE 20 G OBTENUES SUR LE	

SIMULATEUR TEP/TDM. DES TRANCHES PERMETTENT D'IDENTIFIER DIFFÉRENTES STRUCTURES TELLES; C) LES MANDIBULES DE LA MÂCHOIRE, D) LA CAGE THORACIQUE ET E) LES INTESTINS.....	129
FIGURE 4-21 : IMAGES TDM (À GAUCHE), TEP (AU CENTRE) ET TEP/TDM FUSIONNÉES (À DROITE) DE LA MIRE ULTRA MICRO HOT SPOT PHANTOM™ AYANT DES TROUS DE 0.75, 1.0, 1.35, 1.7, 2.0 ET 2.4 MM.....	130
FIGURE 4-22 : IMAGES TDM (À GAUCHE), TEP (AU CENTRE) ET TEP/TDM FUSIONNÉES (À DROITE) D'UNE SOURIS INJECTÉE AU NA ¹⁸ F. L'IMAGE A ÉTÉ OBTENUE AU NIVEAU DES POUMONS DE L'ANIMAL.....	131
FIGURE 4-23 : IMAGES TDM (À GAUCHE), TEP (AU CENTRE) ET TEP/TDM FUSIONNÉES (À DROITE) D'UNE SOURIS INJECTÉE AU FDG. L'IMAGE A ÉTÉ OBTENUE AU NIVEAU DU COEUR DE L'ANIMAL.	131
FIGURE 4-24 : VALEURS DE GAIN DE DEUX MATRICES DE PDA À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES D'UNE VINGTAINE DE VOLTS.	133
FIGURE 4-25 : VALEURS DE COURANT D'OBSCURITÉ DE DEUX MATRICES DE PDA À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES D'UNE VINGTAINE DE VOLTS.....	135
FIGURE 4-26 : VALEURS DE BRUIT D'OBSCURITÉ DE DEUX MATRICES DE PDA À DEUX TENSIONS DIFFÉRENTES D'UNE VINGTAINE DE VOLTS.....	136
FIGURE 4-27 : COMPORTEMENT DU BRUIT ÉLECTRONIQUE DES 4 PIXELS SE SITUANT DANS LES COINS DE LA MATRICE DE PDA APRÈS PLUSIEURS JOURS D'OPÉRATION. LE BRUIT EST ÉVALUÉ COMME UN TAUX DE COMPTAGE AU- DESSUS D'UN SEUIL PRÉDÉTERMINÉ.	137
FIGURE 4-28 : COMPORTEMENT DU BRUIT ÉLECTRONIQUE DES 16 PIXELS SE SITUANT SUR LES CÔTÉS DE LA MATRICE DE PDA APRÈS PLUSIEURS JOURS D'OPÉRATION. LE BRUIT EST ÉVALUÉ COMME UN TAUX DE COMPTAGE AU-DESSUS D'UN SEUIL PRÉDÉTERMINÉ.....	139
FIGURE 4-29 : COMPORTEMENT DU BRUIT ÉLECTRONIQUE DES PIXELS SE SITUANT AU CENTRE DE LA MATRICE DE PDA APRÈS PLUSIEURS JOURS D'OPÉRATION. LE BRUIT EST ÉVALUÉ COMME UN TAUX DE COMPTAGE AU-DESSUS D'UN SEUIL PRÉDÉTERMINÉ.....	139
FIGURE 4-30 : SPECTRE EN ÉNERGIE DE 64 CANAUX D'UN MÊME MODULE (MODULE LABPET II #3) À 511 KEV AVEC UNE POLARISATION DE -240 V.....	140
FIGURE 4-31 : POSITION DU PHOTOPIC EN FONCTION DE LA HAUTE TENSION POUR L'ENSEMBLE DES CANAUX D'UNE MÊME MATRICE. LES DEUX CANAUX AYANT LE PLUS FAIBLE GAIN SONT H2 ET H4 (FIGURE 4-30).....	141
FIGURE 4-32 : FIGURE ILLUSTRANT LA PRÉSENCE D'UN DEUXIÈME PIC (À GAUCHE DU PHOTOPIC) À CAUSE D'UN PROBLÈME D'ALIGNEMENT DU PROTOTYPE #1 (LES SPECTRES ABSENTS ONT ÉTÉ OMIS ÉTANT DONNÉ LE NIVEAU DE BRUIT TRÈS ÉLEVÉ).	142
FIGURE 4-33 : LE PROBLÈME D'ALIGNEMENT QUI CAUSE DE LA DIAPHONIE NE SEMBLE	

PAS ÊTRE PRÉSENT SUR LE PROTOTYPE #4.....	142
FIGURE 4-34 : PIXELS ÉTUDIÉS (EN GRIS) VOISINS DU PIXEL #10.....	143
FIGURE 4-35 : DIAPHONIE OBSERVÉE DANS LE PIXEL #6 LORSQU'IL Y AVAIT DÉTECTION D'UN ÉVÉNEMENT DANS LE PHOTOPIC DU PIXEL #10.....	143
FIGURE 4-36 : SPECTRES EN ÉNERGIE DES 64 CANAUX D'UN MÊME MODULE OBTENUS AVEC UNE SOURCE DE ^{241}AM (59.5 KEV).	145
FIGURE 4-37 : SPECTRE EN TEMPS OBTENU POUR UNE PAIRE LYSO-LYSO DE DEUX MODULES LABPET II.....	146
FIGURE 4-38 : FONCTIONS DE RÉPONSE EN COÏNCIDENCE OBTENUE DE DEUX MODULES LABPET II.....	147
FIGURE 5-1 : FTM DU SYSTÈME LABPET II UTILISANT DU ^{18}F ET UN DIAMÈTRE DE 120 MM OBTENUE À PARTIR DE LA FDP EXPÉRIMENTALE.	150
FIGURE 5-2 : FDP TOTALE DANS L'IMAGE RECONSTRuite POUR LE DÉTECTEUR LABPET II DANS UN SYSTÈME DE 12 MM DE DIAMÈTRE.	151
FIGURE 5-3 : FTM POUR LE DÉTECTEUR LABPET II DANS UN SYSTÈME DE 160 MM DE DIAMÈTRE. LA FTM THÉORIQUE D'UN DÉTECTEUR DE 1.2 MM EST INDIQUÉE AINSI QUE LA FTM TOTALE THÉORIQUE POUR UN SYSTÈME BASÉ SUR CE DÉTECTEUR.	152
FIGURE 5-4 : FDP TOTALE POUR LE DÉTECTEUR LABPET II DANS UN SYSTÈME DE 160 MM DE DIAMÈTRE. LA FDP THÉORIQUE BASÉ SUR UN DÉTECTEUR DE 1.2 MM EST INDIQUÉE.	152
FIGURE 5-5 : FDP THÉORIQUE OBTENUE POUR LE MODULE LABPET EN MODE TDM AVEC UN TUBE DE 50 MM DE POINT FOCAL ET UN FACTEUR D'AGRANDISSEMENT DE 2.5.....	153
FIGURE 5-6 : FDP THÉORIQUES POUR DIFFÉRENTES DIMENSION DE POINT FOCAL.	154
FIGURE 5-7 : DQE(0) POUR LES DÉTECTEURS FONCTIONNANT EN MODE COMPTAGE..	156

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMI	: Avancement Moléculaire en Imagerie (Advanced Molecular Imaging)
ARMAX	: <i>Autoregressive moving average model with exogenous inputs model</i>
CAN	: Convertisseur analogue-numérique (<i>Analog-to-digital converter</i> ou <i>ADC</i>)
CIMS	: Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke
CPS	: Comptes par seconde
CsI(Tl)	: Iodure de césium dopé au thallium
CSP	: <i>Charge-sensitive preamplifier</i> (préamplificateur de charges)
CZT	: Détecteur $\text{Cd}_{(1-x)}\text{Zn}_x\text{Te}$
DQE	: <i>Detective quantum efficiency</i> (rendement quantique de détection)
ENC	: <i>Equivalent noise charge</i> (charge équivalente de bruit)
FDG	: ^{18}F -déoxy-D-glucose
FDP	: Fonction de dispersion ponctuelle (<i>Point spread function</i> ou <i>PSF</i>)
FPGA	: Matrice de portes programmables (<i>Field programmable gate array</i>)
FTM	: Fonction de transfert de modulation (<i>Modulation transfer function</i> ou <i>MTF</i>)
GATE	: Geant4 application for tomographic emission
GRAMS	: Groupe de recherche en appareillage médical de Sherbrooke
HU	: Unité de Hounsfield (<i>Hounsfield units</i>)
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LD50/30	: Correspond à la dose létale devant être administrée à une population donnée pour que 50% des individus décèdent dans les 30 jours suivant l'exposition
LDH	: Largeur au dixième de la hauteur (<i>Full-width at tenth of the maximum</i> ou <i>FWTM</i>)
LMH	: Largeur à mi-hauteur (<i>Full-width at half-maximum</i> ou <i>FWHM</i>)
LSF	: Fonction de dispersion linéaire (<i>Line spread function</i> ou <i>LSF</i>)
LSO	: Orthosilicate de lutécium
LuAP	: Aluminate de lutécium

LGSO	: Orthosilicate de lutécium-gadolinium
LYSO	: Orthosilicate de lutécium-yttrium
M	: Gain d'un photodétecteur
MLEM	: <i>Maximum likelihood expectation maximisation</i>
MLS	: <i>Mixed-lutétium silicate</i> (silicate mixe à base de lutécium)
NaI(Tl)	: Iodure de sodium dopé au thallium
OSC	: Ordered Subset Convex
PDA	: Photodiode à avalanche
Phé/MeV	: Nombre de photoélectrons générés dans le photodétecteur suite à l'irradiation du scintillateur par un photon de 1 MeV.
Phoswich	: Assemblage de cristaux superposés (<i>Phosphor sandwich</i>)
PIN	: Photodiode au profil de dopage positif-intrinsèque-négatif présentant un gain égal à 1.
PSD	: <i>Pulse-shape discrimination</i> (discrimination sur la forme des signaux)
PS-PMT	: <i>Position-sensitive photomultiplier tube</i> (tube photomultiplicateur sensible à la position)
SiPM	: <i>Silicon Photomultiplier</i>
SNR	: <i>Signal to noise ratio</i> (rapport signal sur bruit)
TDM	: Tomodensitométrie (<i>Computed tomography</i> ou <i>CT</i>)
TEM	: Tomographie d'émission monophotonique (<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> ou <i>SPECT</i>)
TEP	: Tomographie d'émission par positrons
TPM	: Tube photomultiplicateur
U. A.	: Unités arbitraires
YSO	: Orthosilicate d'yttrium

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, la tomographie d'émission par positrons (TEP) s'est imposée comme l'outil diagnostique par excellence pour détecter la présence de tumeurs et caractériser leur statut métabolique. Comme les images TEP souffrent généralement d'une localisation anatomique imprécise, le diagnostic est d'autant plus fiable lorsque l'information fonctionnelle et moléculaire fournie par la TEP peut être complétée par l'information anatomique détaillée obtenue par une autre modalité d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'émergence de l'imagerie multi-modale TEP/TDM (ou "PET/CT") permet d'obtenir, à tour de rôle, l'information anatomique et métabolique du patient en effectuant successivement les examens TDM et TEP sans avoir à déplacer le patient d'une salle à l'autre, ce qui facilite beaucoup les procédures de recalage d'images. Toutefois, il peut arriver, vu le déplacement du lit du patient d'un scanner à l'autre, que le patient bouge volontairement ou involontairement (mouvement péristaltique, cardiaque ou pulmonaire), ce qui cause des imprécisions dans les images fusionnées.

Afin d'éviter ce problème, un simulateur TEP/TDM reposant sur un système de détection commun, celui du scanner LabPET™, a été développé. Détectant à la fois le rayonnement émis par le radiotraceur utilisé en TEP et les rayons-X de plus faible énergie utilisée en TDM, des images TEP/TDM ont été obtenues sans aucun déplacement du sujet. Pour obtenir ces images, des algorithmes numériques de traitement de signal ont été développés afin de diminuer l'empilement de signaux et

ainsi mieux discerner les photons incidents du niveau de bruit électronique. De plus, des algorithmes de reconstruction d'images adaptés à la géométrie du simulateur ont été développés.

Les résultats obtenus ont démontré qu'il est possible d'obtenir, avec relativement peu de radiations ionisantes, des images anatomiques avec un contraste suffisant pour l'imagerie moléculaire. Cependant, la résolution spatiale obtenue avec cet appareil n'était pas suffisante pour bien identifier les structures anatomiques fines chez la souris (le modèle animal par excellence en recherche biomédicale). Le détecteur LabPET II, dont les pixels font $1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$ a donc été développé afin d'atteindre une résolution submillimétrique en imagerie TEP et de l'ordre de $500 \mu\text{m}$ en imagerie TDM. Fabriqué à partir de deux matrices de photodiodes avalanches, ce détecteur comptant 64 canaux d'acquisition individuels a été caractérisé ainsi que son électronique. Le rehaussement du simulateur avec ces détecteurs permettra de construire sous peu le premier appareil TEP/TDM avec un nouveau système de détection.

Les applications de ce type d'appareil en recherche sur modèle animal sont nombreuses et diversifiées : étude de la croissance normale, étude de l'évolution des maladies et évaluation de l'efficacité des thérapies, développement de produits radiopharmaceutiques, etc.... Chez l'humain, l'approche TEP/TDM combinée proposée permettra d'améliorer la détection précoce des cancers et de faciliter le suivi des patients sous thérapie grâce à une réduction importante des doses de radiations.

Mots clés : Imagerie médicale, Tomodensitométrie, Tomographie d'émission par positrons, Imagerie chez le petit animal, Photodiode à avalanche.

Chapitre 1 - Introduction

1.1 Les débuts de l'imagerie médicale nucléaire et radiologique

Les débuts et les progrès en imagerie médicale sont étroitement liés aux domaines de la physique des particules et de la physique nucléaire, mais aussi à d'autres domaines plus spécifiques comme la photographie. La découverte des rayons-X par Wilhelm Röntgen en 1895 à l'aide d'écrans phosphorescents (les premiers détecteurs en temps réels et les précurseurs des cristaux à scintillation encore utilisés aujourd'hui) en est sans doute le fondement principal. Ceci marqua les débuts de l'imagerie radiographique servant principalement à produire des projections du corps humain représentant l'anatomie, exploitant ainsi des propriétés physiques des tissus humains. Les effets nocifs du rayonnement ionisant n'étaient évidemment pas connus à cette époque. Au cours de ces mêmes années, les travaux pionniers sur la radioactivité de Pierre et Marie Curie à la fin du 19e siècle et au début du 20e siècle ont aussi permis de parfaire nos connaissances sur les propriétés des substances radioactives en isolant celles-ci, ce qui a permis de développer leur utilisation comme traceurs radioactifs.

Le principe du radiotraceur fut quant à lui inventé par le chimiste George de Hevesy en 1913 (VAN HOUTEN, 2002). Alors étudiant à Manchester avec Ernest Rutherford, l'un des pères de l'atome, de Hevesy était insatisfait des repas qui lui étaient préparés dans sa maison de pension. Il soupçonnait sa cuisinière de récupérer la nourriture des plats servis la veille pour en faire de nouveaux. Se plaignant de la qualité de sa nourriture, sa cuisinière fut insultée d'un pareil outrage et lui dit qu'elle préparait ses plats avec les aliments les plus frais. de Hevesy, travaillant alors sur la séparation du radium D

(mixture de $^{210}\text{Pb}_{82}$ et $^{208}\text{Pb}_{82}$) du plomb, saupoudra ce composé sur sa nourriture et apporta la journée suivante un électroscope du laboratoire pour détecter les contaminants dans les plats “fraîchement” préparés. Cette amusante anecdote est le premier cas rapporté de l'utilisation de la radioactivité comme traceur. de Hevesy travaillera plus tard sur ce concept de radiotraceur avec Fritz A. Paneth à Vienne. Ils mirent du plomb radioactif dans le sol, qu'ils détectèrent ensuite dans des plantes et ce, jusqu'à leur mort, puis détectèrent à nouveau le plomb radioactif dans le sol. Ce fut la première fois qu'un processus dynamique et biologique impliquant de la radioactivité était caractérisé (de HEVESY, 1944).

Les spécialistes de la médecine nucléaire s'accordent pour établir les débuts de celle-ci en 1925 lorsque Herman Blumgart fit les premières études médicales avec un radiotraceur (PATTON, 2003). Celui-ci utilisa une chambre à brouillard modifiée, un détecteur de particules inventé en 1911 par Charles Thomson Rees Wilson, afin de mesurer la vitesse de la circulation et le temps de propagation du radium C (mixture de $^{214}\text{Pb}_{82}$ et $^{214}\text{Bi}_{83}$) dans le corps humain. Blumgart injecta ce composé dans le bras de son associé. Transporté par la circulation sanguine, la radioactivité traversa son coeur et ses poumons pour ensuite être détectée dans le bras opposé. Même si cette expérience attira peu l'intérêt de la communauté scientifique à l'époque, elle est très importante historiquement puisque c'était la première fois qu'un processus physiologique était mesuré avec un traceur radioactif chez l'humain. Cette expérience marque aussi les débuts de l'instrumentation en médecine nucléaire.

Un peu auparavant, en 1923 à la clinique Mayo (Rochester MN), une première image radiographique fut obtenue avec un agent de contraste iodé lorsque Earl D. Osborne remarqua que l'injection d'iodure de sodium (NaI) chez des patients avec la

syphilis avait tendance à s'accumuler le long des parois du système urinaire (OSBORNE, 1923). On peut donc associer à cette période de l'histoire l'utilisation combinée de l'imagerie médicale et des traceurs afin d'observer les tissus ou les processus physiologiques. Cependant, il fallut attendre une plus grande disponibilité des traceurs radioactifs avant de voir la médecine nucléaire progresser significativement.

En 1931, le physicien Ernest Lawrence inventa le premier cyclotron, rendant possible la production de radionucléides non accessibles auparavant. Cette invention, qui fut introduite une décennie avant le début du 'Projet Manhattan', en 1941, et qui mena au premier réacteur nucléaire, eut une incidence importante sur les développements subséquents de la médecine nucléaire. Ce projet et les débuts de l'utilisation de cyclotrons permirent de produire de grandes quantités d'éléments radioactifs, les rendant accessibles aux scientifiques et aux médecins du monde entier pour un usage pacifique, alors que l'opinion générale de la population sur le nucléaire était plutôt négative, surtout pendant la guerre froide.

La gamma caméra, pendant nucléaire de la radiographie, fut inventée en 1957 par Hal O. Anger afin d'obtenir des images de radiotraceurs injectés à l'intérieur du corps humain (ANGER, 1957). Ce dernier utilisa une version moins évoluée des tubes photomultiplicateurs (TPM) utilisés aujourd'hui et y apposa un épais cristal scintillant. La réponse à la lumière produite par l'interaction du photon gamma à l'intérieur du cristal était lue par chaque TPM. Grâce à un algorithme de positionnement, on retrouvait approximativement le lieu d'interaction du photon gamma. Ces images nucléaires et les images radiographiques permettaient de voir la superposition planaire de l'activité ou des tissus dans le corps humain. Il était cependant difficile de déterminer avec précision l'anatomie ou la distribution spatiale du radiotraceur avec ce type d'images. Il fallut donc

attendre le développement des ordinateurs pour pouvoir observer des coupes à l'intérieur du corps humain.

1.2 L'imagerie médicale moderne

Les années 1970 marquèrent des changements majeurs dans le domaine de l'imagerie médicale. Encore une fois, plusieurs progrès technologiques et médicaux dans des domaines variés ont été nécessaires avant d'y parvenir, tel que mentionné dans la section précédente. La technologie des tubes et détecteurs à rayons-X s'étant considérablement améliorée, le premier tomodensitomètre (TDM) fut construit en 1972 lorsque les premiers ordinateurs furent disponibles. Les images étaient reconstruites après un peu plus de 2.5 heures de calculs à l'aide d'un algorithme algébrique. La représentation tridimensionnelle du sujet n'était accessible qu'après de longues procédures expérimentales et exhaustives pour le patient et ne produisant au final qu'une image assez vague étant donné la résolution spatiale limitée des appareils de cette époque. Le manque d'un support adéquat pour la visualisation de ces images était aussi problématique. C'était tout de même la première fois que des coupes du corps humain étaient obtenues. Le TDM offre l'avantage de produire un contraste entre les différents tissus de beaucoup supérieur aux images radiographiques, mais nécessite aussi une dose de radiation beaucoup plus élevée.

Par la suite, d'autres modalités permirent d'obtenir des images de coupes du corps humain. Les premières images obtenues par un appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM) furent présentées en 1973 (LAUTERBUR, 1973) et la première étude publiée en 1977. À la même époque, les premières images de tomographie d'émission par

positrons (TEP) (Figure 1-1) furent obtenues en 1972 (CHESLER, 1972), tandis que les premières images de tomographie d'émission mono-photonique (TEM) furent obtenues un an plus tard en 1973 (KUHL, 1973). Les différentes modalités d'imagerie se sont ensuite développées indépendamment, bénéficiant des avancées technologiques afin d'améliorer leurs performances et leurs capacités diagnostiques pour différentes pathologies.

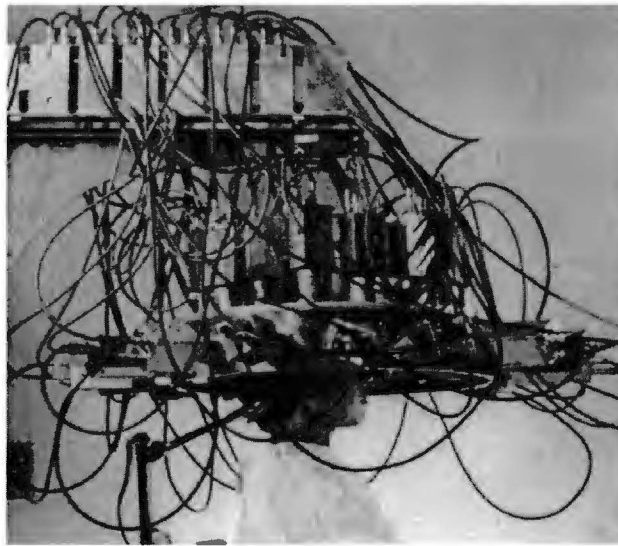


Figure 1-1 : Premier scanner TEP conçu par le Dr. Ernest Yamamoto du Brookhaven National Laboratory au début des années 1970 qui se retrouvera par la suite à l'Institut neurologique de Montréal de l'Université McGill (WAGNER, 2006).

Les appareils d'imagerie médicale mentionnés ci-dessus peuvent fournir de l'information de type anatomique, fonctionnelle ou métabolique. Les modalités d'imagerie anatomique permettent d'identifier les différents tissus des structures internes d'un sujet, avec ou sans agent de contraste, afin de rehausser ou pas le contraste des différentes régions. Les modalités fonctionnelles permettent quant à elles d'observer les mouvements physiologiques associés à ces structures internes, comme le flux sanguin, la fonction cardiaque, la respiration ou les déplacements péristaltiques. L'imagerie métabolique permet d'observer, habituellement à l'aide de sondes moléculaires spécifiques marquées

d'un fluorophore ou d'un radiotraceur, les processus biochimiques ou physiologiques *in vivo* à la source de toute activité biologique. L'intérêt croissant des modalités métaboliques et du développement de nouveaux traceurs vise à permettre l'observation de changements au niveau de la fonction des organes ou des tissus avant qu'ils ne soient visibles anatomiquement. Ceci permet d'obtenir des diagnostics préventifs d'une maladie tout en facilitant son traitement et en limitant les dommages (POMPER, 2001).

Les modalités de type anatomique comprennent la radiographie et sa version tridimensionnelle; la TDM, l'IRM et l'imagerie par ultrasons. Des développements récents permettent aujourd'hui d'observer des phénomènes fonctionnels avec ces modalités à l'aide d'agents de contraste (HENDERSON, 2003) (PURDIE, 2001) (DAWSON, 2006) (COSGROVE, 2006) mais pas au point de concurrencer les appareils dédiés essentiellement à l'imagerie fonctionnelle et métabolique étant donné leur plus grande sensibilité aux changements biochimiques.

Parmi les modalités d'imagerie métabolique, notons les appareils ayant permis d'établir les bases de la médecine nucléaire comme la gamma caméra utilisée en scintigraphie planaire ou en TEM à l'aide de collimateurs, la TEP ainsi que l'imagerie optique telle la photoluminescence et la bioluminescence. Ces modalités d'imagerie métabolique ont l'avantage d'être très sensibles aux changements biochimiques se produisant à l'intérieur d'une entité biologique, soit de l'ordre de 10^{-12} moles de radiotraceur dans le cas des appareils d'imagerie nucléaires et d'une centaine de cellules dans le cas des appareils d'imagerie optique (MASSOUD, 2003).

Aujourd'hui, ces différents types d'images sont obtenus de façon routinière, cliniquement ou pré-cliniquement chez les petits animaux avec une résolution spatiale millimétrique, parfois même submillimétrique et dans certains cas isotropique. Certains

appareils permettent même d'obtenir l'information métabolique et anatomique (TEM/TDM, TEP/TDM, TEP/IRM) de manière concurrente ou simultanée. Il est aussi de plus en plus question d'imagerie 4D, où l'information tridimensionnelle spatiale est corrélée à l'information temporelle ou encore spectroscopique, améliorant ainsi la compréhension des fonctions physiologiques.

Les deux sections précédentes avaient pour but d'illustrer succinctement l'évolution constante du domaine de l'imagerie médicale, tant au niveau des traceurs qu'au niveau des appareils d'imagerie eux-mêmes et des algorithmes de reconstruction d'image. Il est intéressant de constater que les méthodes d'imagerie actuelles donnent accès à beaucoup plus d'information que la simple observation d'os et de tissus comme c'était le cas au début du 20^e siècle. L'imagerie médicale du 21^e siècle se dirige de plus en plus vers la compréhension du comportement de nouveaux traceurs ciblant des processus biochimiques bien précis et mettant en évidence les changements biologiques et physiologiques chez le patient, et ce, de manière hâtive. L'accent actuel mis sur le développement de traceurs fonctionnels et multifonctionnels permettra bientôt d'observer des phénomènes que seule la complémentarité des différentes modalités nous permettra de bien comprendre (CHERRY, 2008) (MATSUURA, 2008). Le développement d'appareils d'imagerie multi-modaux permettra de mieux évaluer cette nouvelle information issue de ce que l'on appelle maintenant l'imagerie moléculaire.

1.3 L'imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire peut être définie comme la caractérisation *in vivo* et la mesure des processus biologiques du point de vue cellulaire et moléculaire. En utilisant

des sondes soigneusement conçues pour cibler des protéines agissant comme enzymes, l'imagerie moléculaire permet une mesure indirecte et la caractérisation des signaux émanant de l'expression d'une partie spécifique de l'ADN. Alors qu'une mesure directe semble impossible, l'imagerie moléculaire tire avantage de l'amplification enzymatique des fonctions des protéines pour arriver à ses objectifs (NIKIFORIDIS, 2008).

Les avancées en spectrométrie de masse, en différenciation cellulaire, en développement de puces à ADN (acide désoxyribonucléique), etc... sont des catalyseurs dans la compréhension des phénomènes se produisant au niveau cellulaire et font en sorte que la recherche dans le domaine biomédical se dirige de plus en plus vers une perspective moléculaire. Un nombre incroyable de variables sont mesurées étant donné la multitude de mécanismes biologiques différents et inhérents aux fonctions vitales. Ces mesures peuvent être exprimées dans différents niveaux d'organisation biologique de plus en plus élevés, soit : génétiques, génomiques, protéomiques, cellulaires, tissulaires, organiques et physiologiques. L'imagerie moléculaire permet de sonder dans ces différents niveaux de complexité biologique et change l'approche face à la recherche et aux soins à apporter au patient en ciblant directement les défauts au niveau moléculaire, cellulaire ou physiologique responsable de la pathologie. Ceci permet une caractérisation plus précise de la maladie et une meilleure évaluation de sa réponse thérapeutique.

Les cliniciens traitent habituellement les pathologies selon leurs symptômes. D'un autre côté, les biologistes font énormément de recherches directement au niveau des séquences d'ADN ainsi qu'au niveau de l'expression des gènes et tentent de faire le lien avec des maladies spécifiques. L'imagerie moléculaire, par son caractère multidisciplinaire, tente actuellement de joindre les différentes spécialités entre elles afin

d'élever la compréhension dans les différents niveaux d'organisation biologiques mentionnés précédemment.

Les modalités d'imagerie nucléaire comme la TEM et la TEP sont bien adaptées à l'imagerie moléculaire étant donné leur très grande sensibilité à observer des changements minimes. Cependant, pour la TEP, la modalité d'imagerie d'intérêt dans le cadre de cette thèse, la résolution spatiale est limitée par plusieurs facteurs physiques qui sont inévitables. De plus, tout dépendant du radiotraceur utilisé, elle ne fournit que très peu d'information anatomique (Figure 1-2). Pour ces raisons, il est préférable de combiner cette modalité à un autre type de modalité anatomique comme la TDM ou l'IRM.

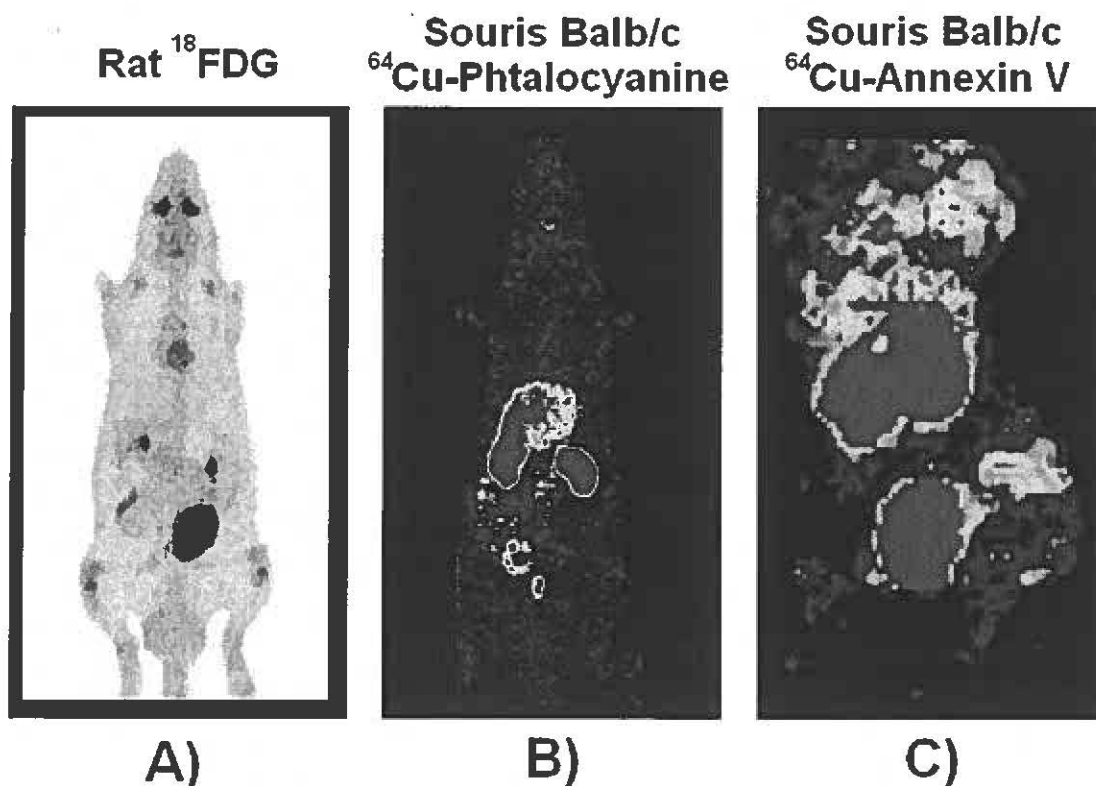


Figure 1-2 : A) Il est possible d'identifier certaines structures dans le cas d'un traceur tel le ¹⁸FDG, B) avec un traceur tel le ⁶⁴Cu-Phtalocyanine il est encore possible d'identifier certaines structures grâce au contour de l'animal, C) cependant lors de l'expérimentation d'un nouveau radiotraceur tel le ⁶⁴Cu-Annexin V, il est très difficile d'identifier quoi que ce soit.

1.4 L'imagerie multi-modale clinique

Il est intéressant de constater que les images des médecine nucléaire obtenues dès les années 1960, à l'aide de la gamma caméra, étaient fusionnées aux images radiographiques par simple superposition (Figure 1-3). Les médecins de l'époque appréciaient déjà la fusion d'images métaboliques à une image anatomique afin de mieux localiser le radiotracer et ainsi avoir plus confiance en leur diagnostic.

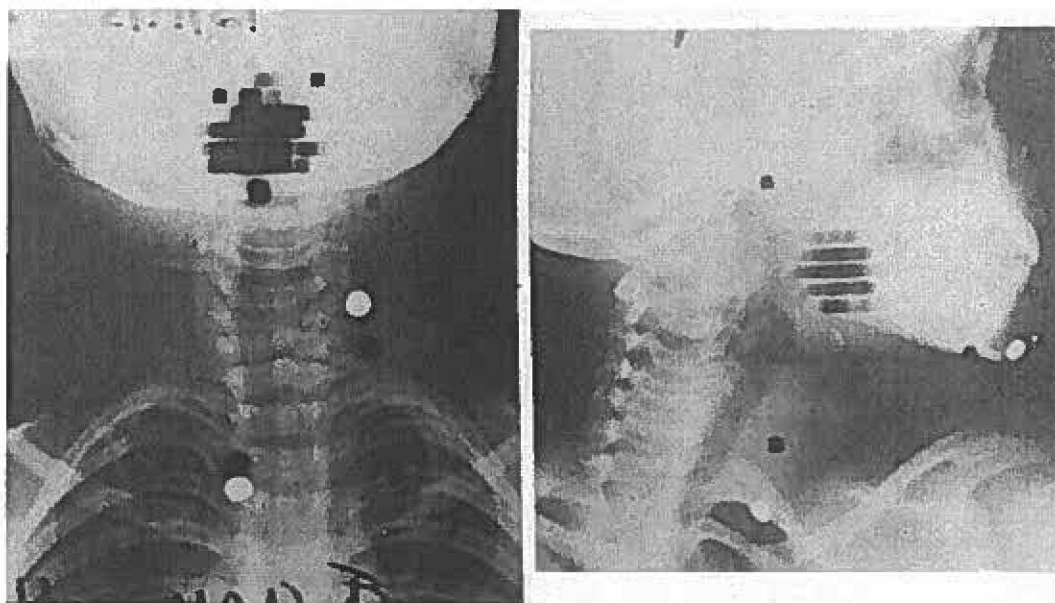


Figure 1-3 : Accumulation d'iode radioactif dans les tissus thyroïdien à la base de la langue. L'image de médecine nucléaire est superposée à une radiographie du cou et de la tête. Ce type d'image était obtenu de façon routinière à l'hôpital John Hopkins dans les années 1970 (WAGNER, 2006).

Avec le développement des ordinateurs et des algorithmes de traitement d'images, on tenta par la suite de fusionner les images obtenues à partir de différents appareils grâce à des logiciels spécialisés. La présence de marqueurs, placés stratégiquement sur le patient, permettait alors de fusionner des images métaboliques à des images anatomiques comme la TEP à l'IRM ou la TDM (WAHL, 1993). Cependant, ces procédures sont complexes et peu précises pour des régions situées hors du cerveau (TOWNSEND, 2001).

Ceci est causé par le déplacement des structures internes du corps humain lors du déplacement du patient d'un appareil d'imagerie à un autre, ou simplement par les processus physiologiques normaux, tels la respiration et les mouvements péristaltiques. Différentes méthodes mathématiques basées sur des transformées spatiales rigides (rotation, translation) ont été développées pour la fusion d'images, mais celles-ci sont surtout efficaces pour des structures rigides comme le cerveau (PELIZARRI, 1989).

Le groupe de recherche de Bruce Hasegawa à l'Université de Californie à San Francisco fut l'un des premiers en 1991 à tenter de combiner deux modalités complémentaires afin d'obtenir des images anatomiques (TDM) et métaboliques (TEM) dans un même plan et ce, avec les mêmes détecteurs (HASEGAWA, 1991). Ce dernier abandonna cependant le concept étant donné la difficulté d'obtenir des images avec un détecteur et une électronique unique. En effet, le flux de photons parvenant au détecteur des appareils TDM clinique est très élevé, ce qui est nécessaire afin de permettre une acquisition rapide, limiter les artéfacts dus aux mouvements involontaires du patient et réaliser plusieurs études dans une même journée. Le concept de combiner les images anatomiques et métaboliques à l'aide d'un même appareil fut repris par David W. Townsend en 1999 (BEYER, 2000). Travaillant alors à l'université de Pittsburgh, l'équipe de Townsend jumela un TDM à un TEP et y ajouta un lit unique pour les deux appareils. Un logiciel permettait de fusionner les images et d'effectuer les corrections nécessaires pour tenir compte du mauvais alignement entre les deux appareils. Le TEP/TDM fit son apparition sur le marché clinique au début des années 2000 pour ensuite complètement remplacer l'appareil TEP simple en 2006.

Alors que les prototypes précliniques furent reçus avec beaucoup d'enthousiasme de la part des chercheurs, ils le furent un peu moins du côté clinique. Certains spécialistes

accusaient la technologie d'être dispendieuse (ALAVI, 2007), ayant des avantages cliniquement non fondés (ZAIDI, 2006) ou encore populaire seulement auprès des gens du marketing des grandes compagnies (ALAVI, 2007). Mais ce fut seulement la manifestation d'un nouveau paradigme dans le domaine de l'imagerie médicale qui aura tôt fait d'être accepté. En effet, au fur et à mesure que l'imagerie TEP/TDM montrait sa supériorité pour le diagnostic de différentes maladies (TOWNSEND, 2008), elle reçut une plus grande acceptation dans le domaine de la médecine nucléaire et de la radiologie. Parmi les avantages de la TEP/TDM, notons l'acquisition de l'image des coefficients d'atténuation obtenue avec la TDM, nécessaire à la correction d'atténuation de l'image TEP. L'obtention de cette image d'atténuation avec la TDM, quoique moins exacte qu'en utilisant une source de ^{68}Ge , permet de réduire d'environ de moitié le temps de la session d'imagerie. Même si la carte de l'atténuation est obtenue avec une énergie moindre que les photons de 511 keV de la TEP, cette image est beaucoup moins bruitée (KINAHAN, 1998). Il est à noter que la TEP/TDM est aujourd'hui l'instrument de choix dans la planification des protocoles de radiothérapie pour le traitement de certains types de cancer (NESTLE, 2009). Les scanners TEP/TDM sont aujourd'hui commercialisés par les quatre grandes compagnies d'imagerie médicale soit Siemens, General Electric, Philips et Toshiba.

Tout récemment, la compagnie Siemens a développé un premier TEP/IRM clinique dédié à l'imagerie du cerveau (SCHMAND, 2007). Cette nouvelle approche à la multi-modalité permet d'obtenir simultanément les images TEP et IRM ouvrant ainsi la voie à plusieurs nouvelles méthodes d'acquisition. Si cette technologie était transposée à un appareil corps entier, Il deviendrait possible de corriger en temps réel les mouvements involontaires du patient (battement cardiaque, respiration) en utilisant l'image anatomique

obtenue de la séquence d'acquisition IRM. Cependant, l'un des problèmes majeurs avec cette modalité est l'obtention de l'image des coefficients d'atténuation pour corriger adéquatement l'image TEP. En effet, l'image IRM ne donne pas le coefficient d'atténuation, mais plutôt la concentration de molécules d'eau dans les tissus. Cette correction est aujourd'hui effectuée à partir d'un atlas du corps humain et d'un algorithme d'apprentissage (HOFMANN, 2008). De plus, l'insertion de l'appareil TEP limite l'acquisition d'un corps entier. C'est pourquoi l'appareil de Siemens a été conçu pour l'imagerie TEP de la tête seulement. Cependant, l'IRM présente l'avantage de ne pas exposer le patient aux radiations supplémentaires de la TDM.

1.5 L'imagerie multi-modale chez le petit animal

Le succès clinique de la TEP/TDM a soulevé l'intérêt pour le développement de plusieurs appareils similaires dédiés à l'imagerie moléculaire et anatomique de petits animaux tels le TEP/TDM (GOERTZEN, 2002) (VAQUERO, 2005), le TEM/TDM (HASEGAWA, 2002) et le TEP/IRM (JUDENHOFER, 2008). Ces appareils doivent permettre d'obtenir des images de très haute résolution spatiale comparativement à leur contrepartie clinique étant donné le rapport de dimension entre l'humain (70 kg), le rat (300 g) et la souris (30 g) (CHATZIOANNOU, 2002). Ils doivent de plus permettre d'obtenir des mesures quantitatives afin de pouvoir évaluer avec précision les différents mécanismes cellulaires ou génétiques mis en évidence par le traceur.

L'achèvement du déchiffrement du génome chez le rat et la souris a poussé plusieurs centres de recherche en imagerie à se doter de ces appareils précliniques multimodaux. Les similitudes entre le génome de ces petits animaux et l'humain, ainsi que leur

ressemblance au niveau physiologique, permettent de créer des modèles pour améliorer le traitement des maladies chez l'humain. C'est ce que l'on appelle la recherche translationnelle, où les études animales sont d'abord et avant tout nécessaires pour ensuite appliquer les développements et découvertes pour le mieux-être de l'humain.

L'imagerie chez le petit animal permet de transférer les connaissances acquises en recherche *in vitro* à la recherche *in vivo* dans plusieurs domaines de la biologie. Les projets de recherche permettent de favoriser l'imagerie de processus biochimiques et physiologiques *in vivo*, tels que l'expression des gènes, pour aider à comprendre les processus cellulaires dans leur micro-environnement intact, faciliter et accélérer le développement de nouveaux médicaments et favoriser l'introduction de nouvelles méthodes de suivi thérapeutique (POMPER 2001). La promotion d'approches multidisciplinaires dans le domaine de l'imagerie biomédicale et l'amélioration des appareils d'imagerie sont également nécessaires à ces nouveaux protocoles de recherche.

1.6 Description du projet TEP/TDM à base de PDA et organisation de la thèse

Ces dernières années, d'importants avancements dans le domaine de la TEP/IRM chez le petit animal ont eu lieu (PICHLER, 2006) (SCHLYER, 2004) (LUCAS, 2006). Mais il subsiste encore des complications à cette technologie;

1. L'augmentation du coût pour la fabrication d'un appareil TEP basé sur des modules de détection à base de photodiodes avalanches (PDA) entièrement non magnétiques;
2. Le champ de vue limité de l'appareil TEP (résultant en une faible sensibilité)

étant donné la quantité de signaux à transporter à l'extérieur du tunnel IRM ou encore les câbles d'alimentation nécessaire au fonctionnement de l'appareil;

3. La stabilité des PDA en température lorsque les gradients de champ magnétique sont en fonction; et

4. La possession d'un appareil IRM à proximité d'un site de médecine nucléaire.

Toujours est-il que cette technologie est vouée à un intéressant avenir et devrait permettre des études avec de nouveaux traceurs multifonctionnels dans une grande gamme d'applications (CHERRY, 2008).

D'un autre côté, l'imagerie multi-modale TEP/TDM a prouvé son utilité dans le domaine clinique, mais aussi dans le domaine de l'imagerie moléculaire préclinique. Cependant, il y a de plus en plus d'inquiétudes à propos de la dose absorbée lors d'une étude TDM qui, dans plusieurs cas, s'approche ou même dépasse la limite à laquelle il est possible d'observer des changements (CARLSON 2007). Ceci est une préoccupation majeure pour la recherche préclinique avec les petits animaux, où la physiologie normale du sujet ne devrait pas être altérée, ou le moins possible, par les procédures d'imagerie. Même si la dose reçue n'est pas létale, la dose cumulée après plusieurs études TDM dans le cadre d'études longitudinales peut être suffisante pour causer des dommages importants ou développer une réponse immunitaire aux expositions subséquentes, ce qui peut modifier les résultats expérimentaux. La réduction de dose est donc impérative pour la réussite d'études moléculaires chez le petit animal.

Le groupe de recherche du CIMS (Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke) en collaboration avec le GRAMS (Groupe de recherche en appareillage médical de Sherbrooke) développe en ce moment des détecteurs et une architecture électronique TEP permettant l'acquisition d'images TDM faible dose de manière simultanée, ou

concurrentielle, en utilisant un système de détection unique. Le système proposé sera en mesure de détecter aussi bien les photons de 511 keV émis en coïncidence pour l'acquisition TEP et les photons de faible énergie (35-65 keV) de la TDM. La capacité d'obtenir l'information anatomique et fonctionnelle sans déplacer le sujet permettra de faciliter la fusion d'image et éliminera certains artéfacts causés par les déplacements du sujet. Il apparaît aussi envisageable de synchroniser les acquisitions sur certains procédés physiologiques, tels la respiration et le mouvement cardiaque. La faisabilité et les performances attendues de ce nouveau scanner seront rapportées à l'aide d'un simulateur permettant l'acquisition des deux types d'images. Des acquisitions de mires représentatives de tissus biologiques et de souris seront présentées.

Étant donné que le plus récent détecteur développé par notre groupe de recherche apparaît comme limité pour l'imagerie des souris (Figure 1.4), un détecteur basé sur une technologie encore inexploitée a été conçu afin d'être utilisé dans un appareil TEP/TDM avec une résolution submillimétrique.

Un bref rappel des fondements théoriques de la TEP et de la TDM sera d'abord présenté au deuxième chapitre afin de mettre en évidence la possibilité de combiner ces deux types d'imageurs en un seul et en faire un scanner de pointe pour l'imagerie moléculaire. Il sera aussi question de la qualité d'image en TDM ainsi que des effets néfastes de la dose. Le troisième chapitre traitera du matériel et des différentes manipulations pour arriver à la caractérisation et à l'obtention d'images TEP/TDM fusionnées. Il sera notamment question de l'architecture du LabPET™, avec lequel le simulateur tomographique a été construit. Les différents algorithmes de comptage seront présentés, ainsi que l'algorithme de reconstruction d'images. Les caractéristiques du

détecteur LabPET II seront aussi présentées. Le quatrième chapitre s'attardera aux images obtenues avec le simulateur et aux paramètres importants telles la qualité de l'image, la résolution ou encore la dose utilisée seront rapportées. Comme les images obtenues ont une faible résolution spatiale, il sera aussi question du détecteur LabPET II caractérisé sur un banc de test similaire au simulateur. Une analyse des différents résultats accumulés sera ensuite effectuée et les lignes directrices pour guider les futurs développements du LabPET/TDM, basé sur le module de détection LabPET II, seront établies. Viendra finalement la conclusion, rappelant les leçons apprises des différentes expérimentations.

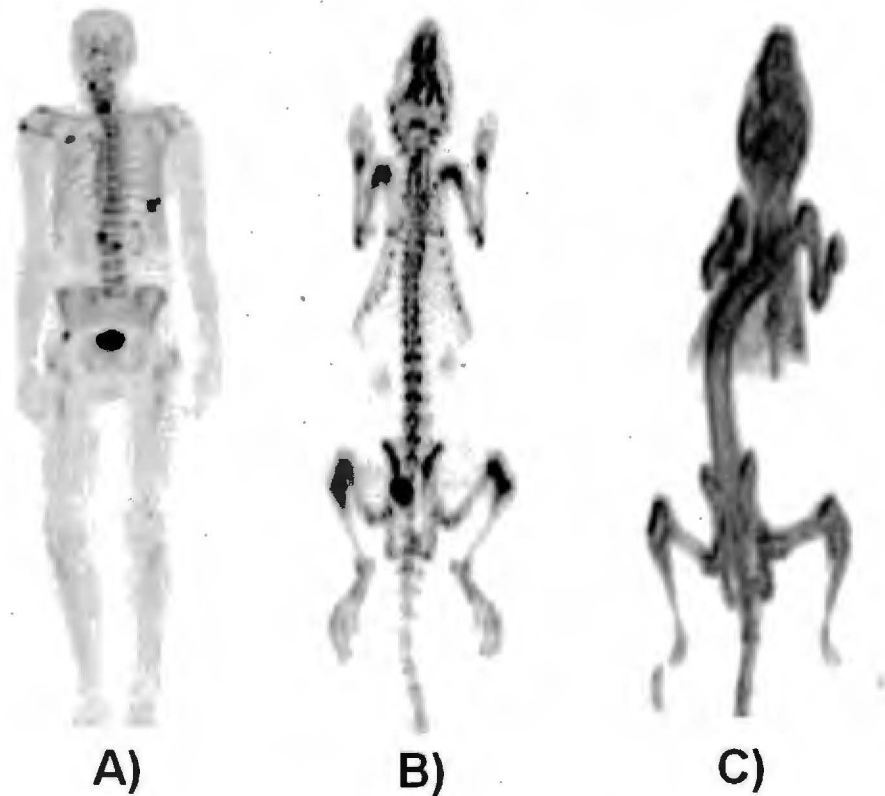


Figure 1-4 : A) Image obtenue avec un appareil TEP clinique, B) image d'un rat obtenue avec l'appareil pour petits animaux LabPET™ et C) image d'une souris obtenue avec l'appareil pour petits animaux LabPET™. Il est possible de voir le manque de définition dans l'image C) dû à une résolution spatiale insuffisante.

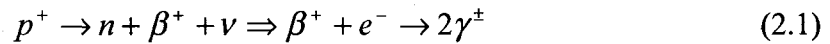
Chapitre 2 – Théorie

2.1 L'imagerie TEP

Lors du chapitre précédent, l'importance d'un appareil permettant d'obtenir de l'information métabolique et fonctionnelle à l'aide de traceurs ciblant des fonctions biologiques spécifiques a été introduite. La modalité de choix pour ce type d'étude, la TEP, sera donc présentée en mettant l'emphasis d'abord sur les bases physiques de son fonctionnement et la résolution spatiale qu'elle permet d'atteindre. Afin d'amener à la compréhension de la conception d'un appareil multi-modal TEP/TDM, il sera ensuite question des détecteurs et de l'électronique nécessaire pour en retirer de l'information.

2.1.1 Bases physiques de la TEP

L'imagerie TEP repose sur la détection en coïncidence de deux photons de 511 keV émis antiparallèlement à la suite de l'annihilation d'un positron avec un électron du milieu environnant (résultant de la réaction matière-antimatière). Le positron est créé à la suite de la désintégration d'un atome instable (surchargé en protons) se désintégrant par le mode β^+ .



où p^+ est un proton, n un neutron, β^+ un positron, ν un neutrino et γ^+ un photon d'annihilation ayant une énergie de 511 keV. L'atome instable sert de radiotraceur qui est incorporé à l'intérieur d'un radiopharmaceutique qui est ensuite injecté au patient. Ce produit radiopharmaceutique est conçu avec une fonction spécifique afin de mettre en

évidence un phénomène biochimique qui s'accumule préférentiellement dans certains tissus, ou se joint spécifiquement à des récepteurs cellulaires à l'intérieur du sujet. Le radiopharmaceutique le plus commun est le ^{18}F -fluorodéoxyglucose (^{18}F FDG), un analogue du glucose, absorbé par toutes les cellules du corps, mais préférentiellement par les cellules les plus actives métaboliquement, comme par exemple les myocytes cardiaques ou les cellules cancéreuses.

La détection en coïncidence est habituellement réalisée par un anneau circulaire de détecteurs entourant le patient (Figure 2-1). Chaque paire de détecteurs interceptant le champ utile du tomographe forme une ligne de réponse, plusieurs milliers par anneau, et enregistre les photons émis à plusieurs angles dans un même plan. L'ajout de plusieurs anneaux de détecteurs permet d'obtenir un ensemble de lignes de réponses en trois dimensions et augmente la sensibilité de l'appareil.

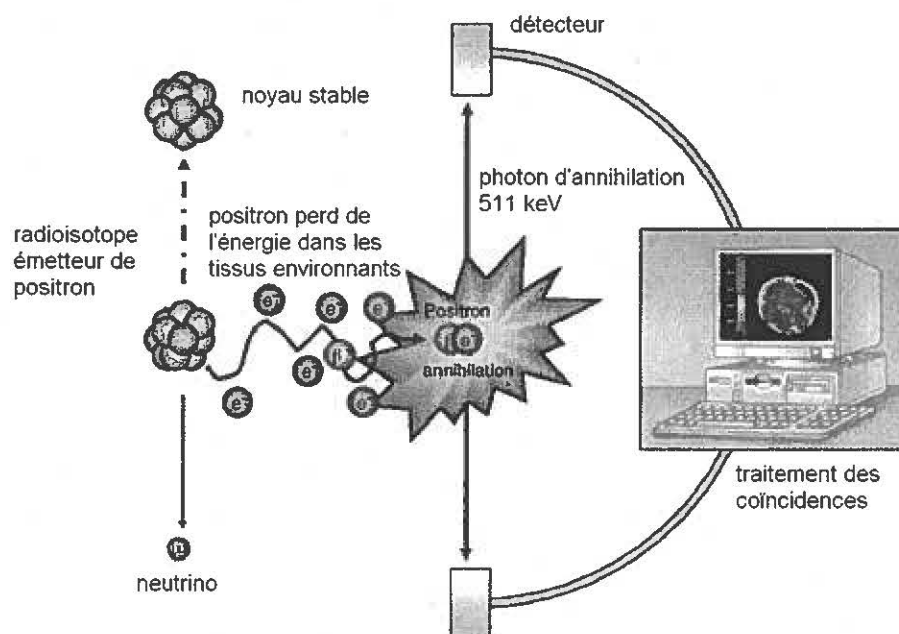


Figure 2-1 : Schéma illustrant les principes physiques de la TEP; désintégration de l'atome instable, émission du positron, diffusion et annihilation de ce dernier avec un électron, émission de deux photons de 511 keV, détection en coïncidence des deux photons et traitement des coïncidences pour la reconstruction de l'image.

La probabilité de détecter chaque photon émis en coïncidence le long d'une ligne de réponse L dépend de la localisation et de la concentration de l'émetteur dans le sujet par rapport au champ utile de l'appareil ainsi que la probabilité d'interaction de ce photon dans le détecteur. Cette équation s'exprime comme :

$$P(L) = e^{-\int_L \mu(x(s), y(s), z(s)) ds} \int_L N(x(s), y(s), z(s)) ds \quad (2.2)$$

où μ est un coefficient d'atténuation et N est la concentration du radiotraceur. Cette expression représente l'intégrale de ligne atténuée et doit être corrigée afin d'obtenir la concentration de radioactivité réelle à l'intérieur du sujet. La TDM peut fournir les coefficients d'atténuation, quoique l'énergie des rayons-X (30 keV à 140 keV) soit différente des photons d'annihilation. Les valeurs des coefficients d'atténuation linéaire obtenues en TDM doivent donc être corrigées afin de tenir compte de cette différence d'énergie.

Il est intéressant de noter que les lignes de réponse possèdent une certaine largeur qui influencera la résolution spatiale du système en fonction de la localisation de la ligne de réponse enregistrée. En effet, la résolution spatiale peut être significativement dégradée plus on s'éloigne du centre de l'appareil. C'est ce que l'on nomme l'effet de parallaxe due à la profondeur d'interaction dans les détecteurs. Certains types de détecteurs peuvent corriger ou du moins minimiser cet effet en déterminant la profondeur d'interaction, soit en exploitant des détecteurs étagés de type 'phoswich' (*'phosphor sandwich'*) (Figure 2-2) ou en faisant une lecture du signal de chaque côté du détecteur. Certains algorithmes de reconstruction peuvent aussi tenir compte de cette dégradation de résolution spatiale (SELIVANOV, 2000).

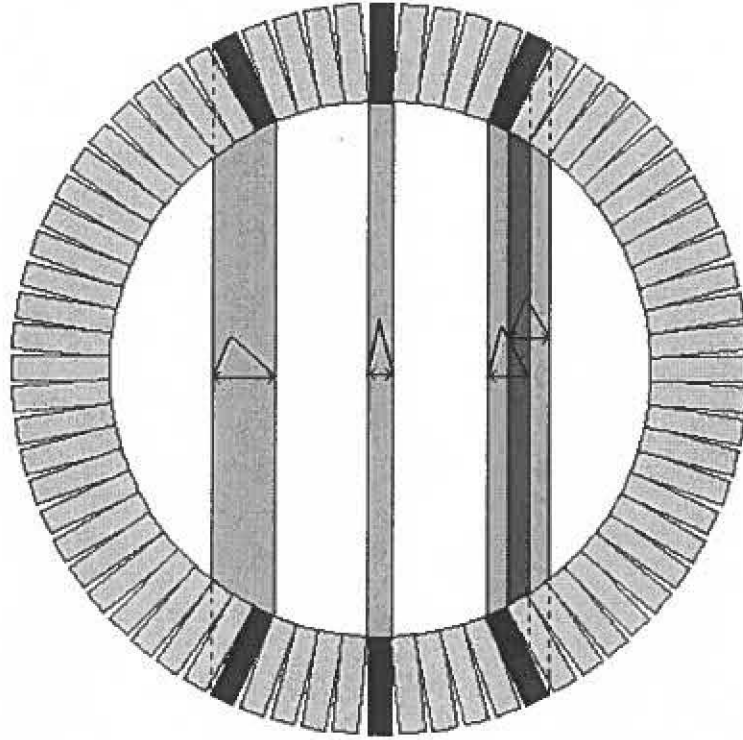


Figure 2-2 : Schéma illustrant la profondeur d'interaction et son effet sur la largeur de la ligne de réponse. L'utilisation d'un détecteur de type 'phoswich' tel qu'illustré à la droite du schéma, permet de minimiser l'effet de profondeur d'interaction.

Les coïncidences détectées peuvent être de 3 types différents : les coïncidences vraies, fortuites et diffusées (Figure 2-3). Les coïncidences vraies sont obtenues lorsque les deux photons provenant d'une même annihilation sont détectés. Ces coïncidences sont celles recherchées car elles permettront de retrouver la quantité et la distribution du radiotraceur à l'intérieur du sujet.

Les coïncidences fortuites proviennent quant à elles de deux désintégrations différentes. Ce nombre de coïncidences est proportionnel à la largeur de la fenêtre de temps de coïncidence utilisée et au taux de détection simple de chacun des détecteurs, de telle sorte que le nombre de coïncidences fortuites peut être exprimé comme :

$$C_{for} = 2\tau N_i N_j \quad (2.3)$$

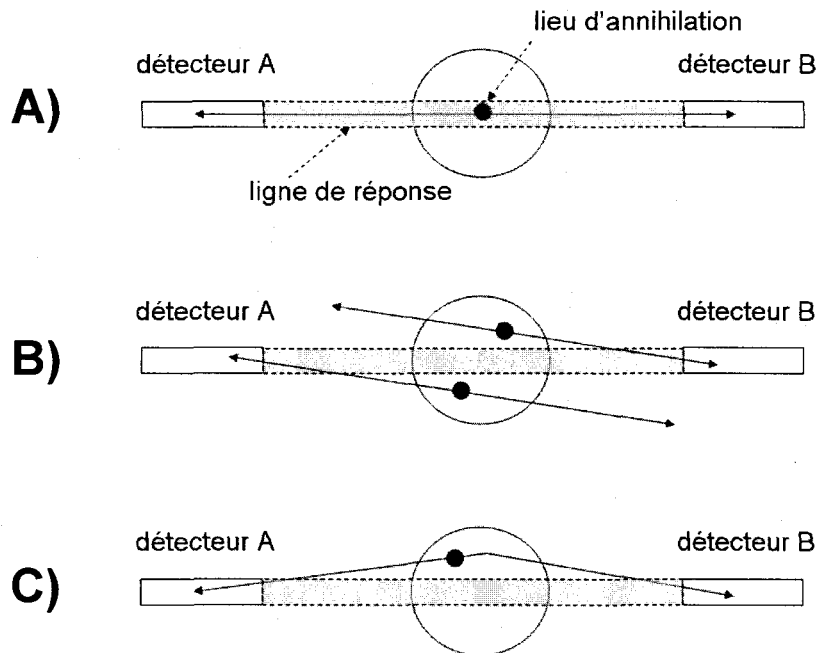


Figure 2-3 : Schéma illustrant les différentes sortes de coïncidences pouvant survenir en TEP; A) une coïncidence vraie, B) une coïncidence fortuite et C) une coïncidence diffusée à l'intérieur du patient.

où τ est la largeur de la fenêtre de temps (habituellement quelques nanosecondes) et N_i , N_j , le taux de détection de chacun des deux détecteurs en coïncidence. Une meilleure résolution temporelle du système permet d'utiliser une fenêtre de temps plus étroite et réduire ainsi le nombre de coïncidences fortuites. Le taux de coïncidences fortuites obtenues doit être soustrait du taux total de coïncidences mesurées pour chaque paire de détecteurs. Le choix de la largeur de la fenêtre de coïncidence est un compromis entre le risque de perdre des coïncidences vraies si elle est trop étroite et l'augmentation du nombre de coïncidences fortuites si elle est trop large.

Les coïncidences diffusées se produisent soit lorsqu'un photon de 511 keV diffuse à l'intérieur du patient, ce qui produit une ligne de réponse erronée, ou lorsque le photon diffuse à l'intérieur du cristal pour ensuite être détecté dans un détecteur voisin.

L'importance d'avoir un détecteur ayant une bonne résolution en énergie, permettant ainsi de rejeter une portion de ce type d'événement, prend ici toute son importance.

Une mesure d'importance lors de la caractérisation d'un système TEP est sa sensibilité absolue. Ce paramètre donne le pourcentage de photons détectés par rapport à ceux émis. La sensibilité dépend de la couverture angulaire du scanner par rapport au centre du champ de vue de l'appareil et de l'efficacité des détecteurs. Cette valeur est exprimée en pourcentage et varie habituellement entre 1 % et 6.5 % (LAROBINA, 2006) pour les scanners petits animaux et aux alentours de 1 % pour les appareils cliniques (ERIKSSON, 2008).

Puisque cette mesure ne tient pas en compte d'autres facteurs tels le temps mort ou la largeur de la fenêtre de coïncidence, le concept de sensibilité effective a été introduit afin de relier la qualité d'image par rapport au taux de coïncidence et est défini comme :

$$NEC = \frac{T^2}{(T + S + R)} \quad (2.4)$$

où *NEC* signifie 'noise equivalent count rate', *T* est le taux de coïncidences vraies, *S* est le taux de coïncidences diffusées et *R* est le taux de coïncidences fortuites. Le *NEC* varie en fonction de l'activité utilisée et possède un maximum étant donné le temps mort du système de détection et l'augmentation du taux de fortuits (Figure 2-4).

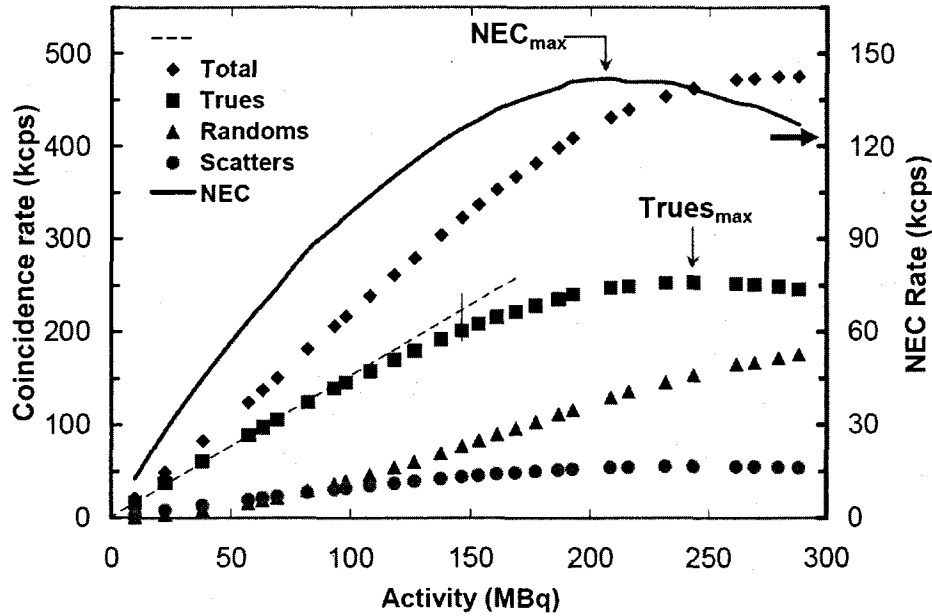


Figure 2-4 : Courbes typiques de NEC obtenues sur l'appareil TEP pour petits animaux LabPET™ ayant 4 cm de profondeur axiale (BERGERON, 2008).

2.1.2 Résolution spatiale en TEP

Le positron est émis avec une certaine énergie, tout dépendant du radio-isotope utilisé, et interagit ensuite avec les électrons du milieu par interaction coulombienne pour perdre son énergie jusqu'à ce qu'il forme un positronium, particule instable composé du positron et d'un électron ayant un temps de vie variant entre 1.42×10^{-7} s et 1.25×10^{-10} s tout dépendant de l'état quantique de la particule (HARPEN, 2004). La distribution spatiale de la portée du positron dépendra de la densité d'électrons dans le milieu de propagation. Cette distribution n'est pas une gaussienne, mais plutôt la somme de deux exponentielles décroissantes centrée en son lieu d'émission. Des simulations Monte Carlo réalisées par Hoffman et Levin montrent que cette distribution peut être représentée par l'équation empirique suivante (LEVIN, 1999):

$$P(x) = Ce^{-k_1x} + (1-C)e^{-k_2x} \quad (2.5)$$

où les constantes C , k_1 et k_2 qui varient pour chaque isotope sont indiquées au Tableau 2-1 ainsi que la largeur à mi-hauteur (LMH) et la largeur au dixième de la hauteur (LDH) de la distribution correspondante. Ces valeurs dépendent évidemment de l'énergie à laquelle la particule β^+ est émise. Le spectre d'énergie d'émission du β^+ est distribué avec l'énergie du neutrino pour former l'énergie totale du système. Ainsi, il est possible de calculer la dégradation spatiale pour chaque radioélément (Figure 2-5). Parmi les isotopes les plus populaires, on voit que le ^{18}F est l'isotope qui dégrade le moins la résolution spatiale.

Tableau 2-1 : Paramètres exprimant la distribution spatiale due à la portée du positron de différents radioisotopes utilisés en TEP.

	^{18}F	^{11}C	^{13}N	^{15}O
C	0.516	0.488	0.426	0.379
k_1 (mm $^{-1}$)	37.9	23.8	20.2	18.1
k_2 (mm $^{-1}$)	3.1	1.81	1.42	0.904
LMH (mm)	0.102	0.188	0.282	0.501
LDH (mm)	1.03	1.86	2.53	4.14
Énergie maximale (keV)	635	970	1190	1720

Il est intéressant de mentionner que dans le cas où le scanner TEP se trouve dans un fort champ magnétique, par exemple à l'intérieur d'un appareil IRM, la portée des positrons les plus énergétiques peut être significativement réduite et peut constituer un avantage, en particulier pour certains centres de recherche ne possédant pas de cyclotron sur place, mais un générateur de ^{82}Rb par exemple (Figure 2-6).

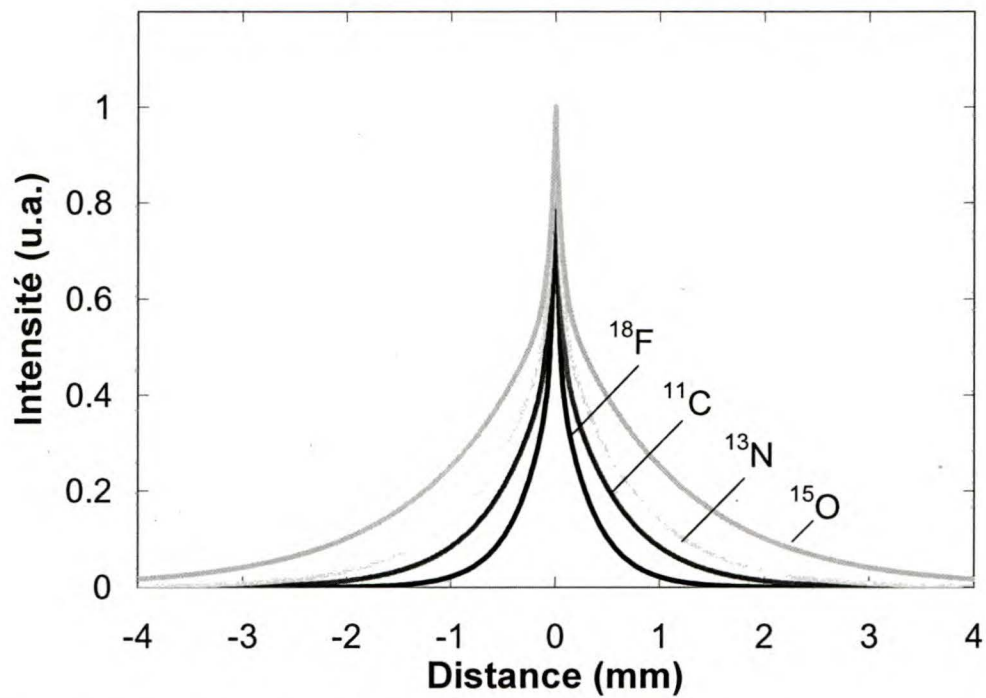


Figure 2-5 : Probabilité de distribution spatiale de différents isotopes couramment utilisés en TEP.

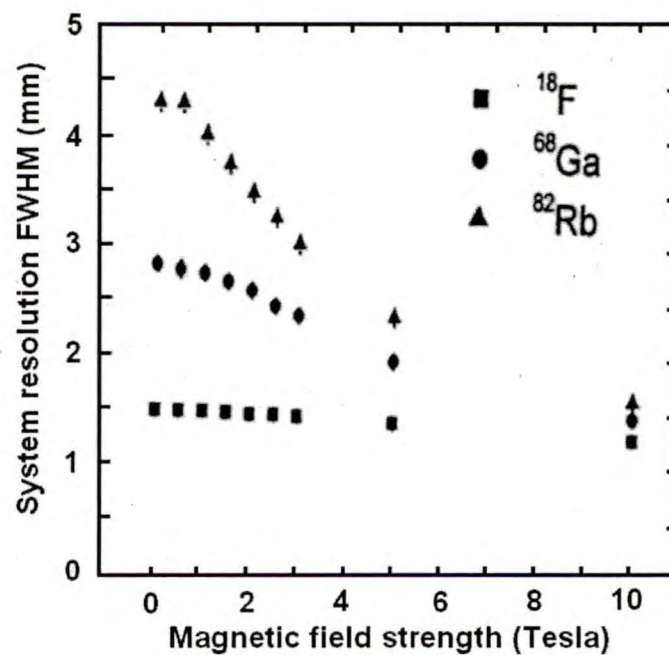


Figure 2-6 : Effet du champ magnétique sur la résolution spatiale d'un système TEP utilisant différents isotopes (PENG, 2006).

Puisque le positron n'est pas tout à fait au repos lors de l'annihilation, par conservation de la quantité de mouvement et d'énergie, les deux photons d'annihilation émis n'auront pas exactement 180° de différence. La distribution de cette déviation angulaire ($\Delta\phi = 0.0044$ rad) est représentée par une gaussienne selon l'équation suivante :

$$N(x) = Ae^{-x^2/\sigma^2} \quad (2.6)$$

avec

$$FWHM = 2.35\sigma = 0.0022D \quad (2.7)$$

où D est le diamètre en millimètre de l'appareil TEP et A est une constante de normalisation.

La non-colinéarité des deux photons émis et la distance parcourue par le positron avant son annihilation auront pour effet de limiter la résolution spatiale pouvant être obtenue en imagerie TEP. Ces deux facteurs constituent la limite physique fondamentale de la résolution spatiale en TEP (Figure 2-7).

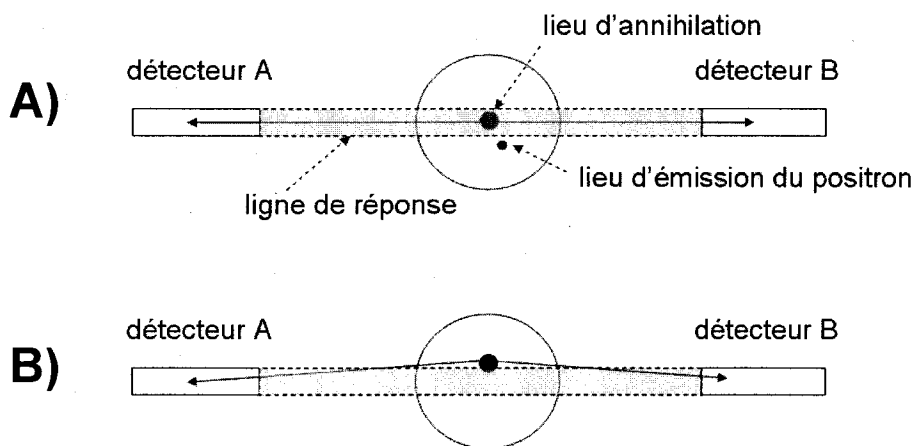


Figure 2-7 : Facteurs physiques limitant la résolution spatiale en TEP ; A) la portée du positron et B) la non-colinéarité d'émission des photons d'annihilation.

En plus des facteurs physiques mentionnés précédemment, la résolution spatiale en TEP est influencée par des facteurs qui dépendent de la dimension du détecteur et de son assemblage, et de l'algorithme de reconstruction d'image utilisé. D'autres facteurs tels la diffusion Compton à l'intérieur du détecteur, la profondeur d'interaction, le multiplexage du signal produit ou encore un déplacement du sujet peuvent également être des sources d'erreurs de positionnement ou de dégradation de la résolution spatiale, mais sont difficilement modélisables mathématiquement. La diffusion Compton et la profondeur d'interaction peuvent tout de même être incluses dans la réponse expérimentale du détecteur lors de la mesure de la fonction de dispersion ponctuelle (FDP) en coïncidence.

La contribution du détecteur est quant à elle modélisée mathématiquement par une fonction triangulaire de telle sorte que :

$$D(x) = \begin{cases} 1 - |2x/d| & \text{si } |x| \leq d/2 \\ 0 & \text{si } |x| > d/2 \end{cases} \quad (2.8)$$

où b est un facteur d'échelonnage et la fonction a une LMH égale à $d/2$ où d est la dimension du détecteur.

La contribution de tous ses éléments peut être exprimée à l'aide de l'équation empirique suivante donnant la LMH de la résolution spatiale de l'appareil TEP au centre du champ de vue (DERENZO, 1993) :

$$LMH_{tot} \approx a \sqrt{(d/2)^2 + b^2 + (0.0022D)^2 + r^2} \quad (2.9)$$

où le facteur a provient de l'algorithme de reconstruction utilisé et varie entre 1.1 et 1.3, d est la dimension des détecteurs, b est le facteur de codage tenant en compte le

multiplexage des signaux, D est le diamètre de l'anneau TEP et r est la portée du positron.

Le facteur de codage b nécessite une description particulière puisque dans le cadre de la réalisation d'un appareil ayant une résolution submillimétrique, il apparaît comme l'un des facteurs les plus importants. Il existe trois types de codage différents pour la mesure de positionnement du photon gamma détecté.

La première catégorie est le détecteur de type bloc tirant profit du partage de la lumière créé dans un scintillateur et l'algorithme de positionnement développé par Anger pour les premières gamma caméras. La contribution de ce facteur à l'équation 2.9 est d'environ 2.1 mm (LECOMTE, 2004).

La deuxième catégorie utilise un couplage direct entre le cristal et le photodétecteur afin de limiter le partage de la lumière. Le positionnement de l'événement s'effectue par un partage de charges lors de la lecture de ce signal, habituellement à l'aide de phototubes sensibles à la position ou de phototubes à anodes multiples. Dans ce cas-ci, la valeur de b est d'environ 1.1 mm (LECOMTE, 2004).

La troisième catégorie utilise des cristaux directement couplés au photodétecteur, lesquels sont lus individuellement par une seule voie électronique. Le facteur b est donc nul pour ce type de codage et sera favorisé pour la réalisation d'un appareil dont l'objectif est d'atteindre une résolution spatiale submillimétrique.

Les différents systèmes TEP et leur type de codage ont été répertoriés à la Figure 2-8 et indique bien que la résolution spatiale des détecteurs ayant un codage individuel ($b=0$) suit la courbe théorique de la résolution spatiale du détecteur (LECOMTE, 2004). La première catégorie de codage, soit le partage de lumière, n'est plus vraiment utilisée

puisque maintenant la forte majorité des gens fabricants des scanners pour petits animaux utilisent des phototubes sensibles à la position ou des photodiodes à avalanche (PDA).

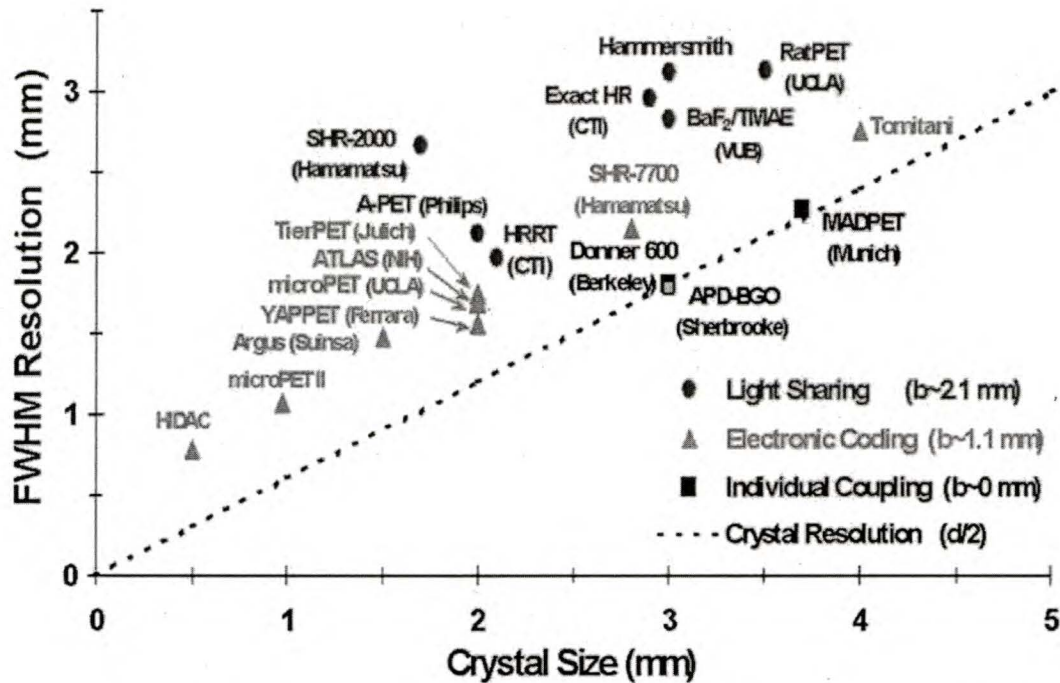


Figure 2-8 : Résolution spatiale de différents types d'appareils TEP répertoriés selon leur type de codage et la dimension des cristaux du détecteur (LECOMTE, 2004).

La résolution spatiale peut être optimisée en variant les paramètres de l'équation 2.9 mais souvent en compromettant un autre paramètre nuisant aux performances du système. Par exemple, la réduction du diamètre de l'anneau permettra d'obtenir une meilleure résolution au centre de l'appareil, mais dégradera significativement plus celle-ci aux extrémités du champ radial de l'appareil à cause de la profondeur d'interaction mentionnée à la section 2.1.1. Il est alors nécessaire d'utiliser des détecteurs corrigeant les effets de cette dégradation ce qui peut compliquer l'assemblage et augmenter les coûts du détecteur. Le choix d'utiliser de petits détecteurs permet aussi d'améliorer significativement la résolution spatiale, mais souvent au détriment de la sensibilité puisque la fraction d'emballage du détecteur devient plus faible. La fabrication des

détecteurs de petites dimensions peut aussi être plus dispendieuse et nécessite plus de voies électroniques.

L'équation 2.9 ne fait qu'exprimer la LMH au centre de l'appareil, mais ne tient pas compte du contenu fréquentiel. Il est donc plus intéressant de regarder la transformée de Fourier de cette fonction ou des différentes contributions afin de mieux visualiser la dégradation de la résolution spatiale dans les hautes fréquences puisque ce sont celles-ci qui auront le plus d'influence sur le contraste de l'image. Par exemple, si l'on prend deux fonctions de dispersion ponctuelle (FDP), la réponse spatiale d'un détecteur, ayant les mêmes LMH, mais des LDH différentes, le contenu fréquentiel de ces deux fonctions divergera significativement dans les hautes fréquences. Afin d'illustrer cet exemple, une première fonction gaussienne ainsi qu'une seconde fonction ayant la forme d'une gaussienne jusqu'à sa LMH où ensuite une exponentielle décroissante est ajoutée sont illustrées à la Figure 2.9. Ces deux fonctions sont ensuite utilisées afin d'obtenir l'image de deux points espacés de 0.75 mm avec des LMH de 1 mm. Dans le cas où la LDH est la plus petite, le contraste de l'image sera supérieur.

En prenant la transformée de Fourier de ces deux FDP, la fonction de transfert de modulation (FTM) est obtenue. Il est alors possible de voir que les hautes fréquences sont mieux représentées (Figure 2.10).

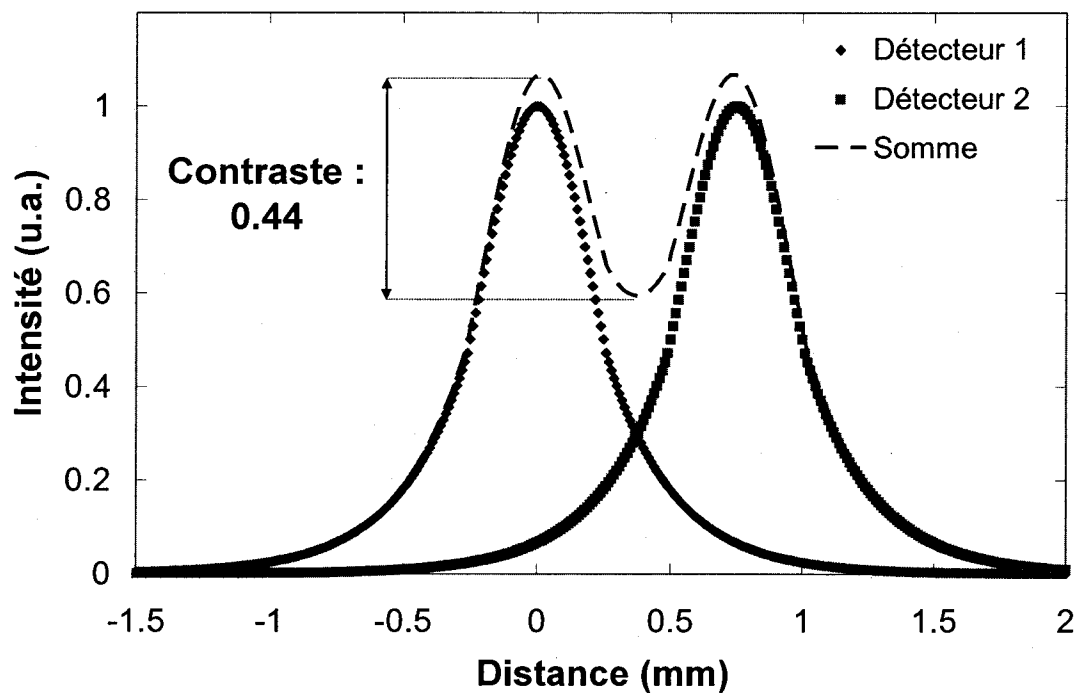
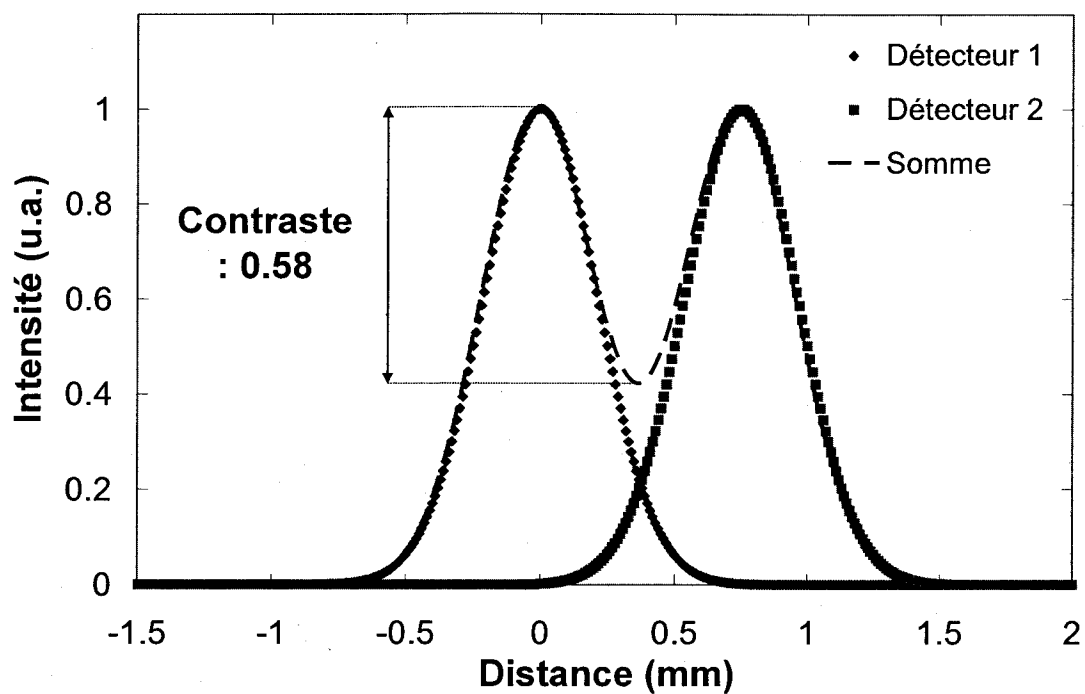


Figure 2-9 : Contraste obtenu lors de la projection de deux fonctions ayant des LMH égales, mais des LDH différentes.

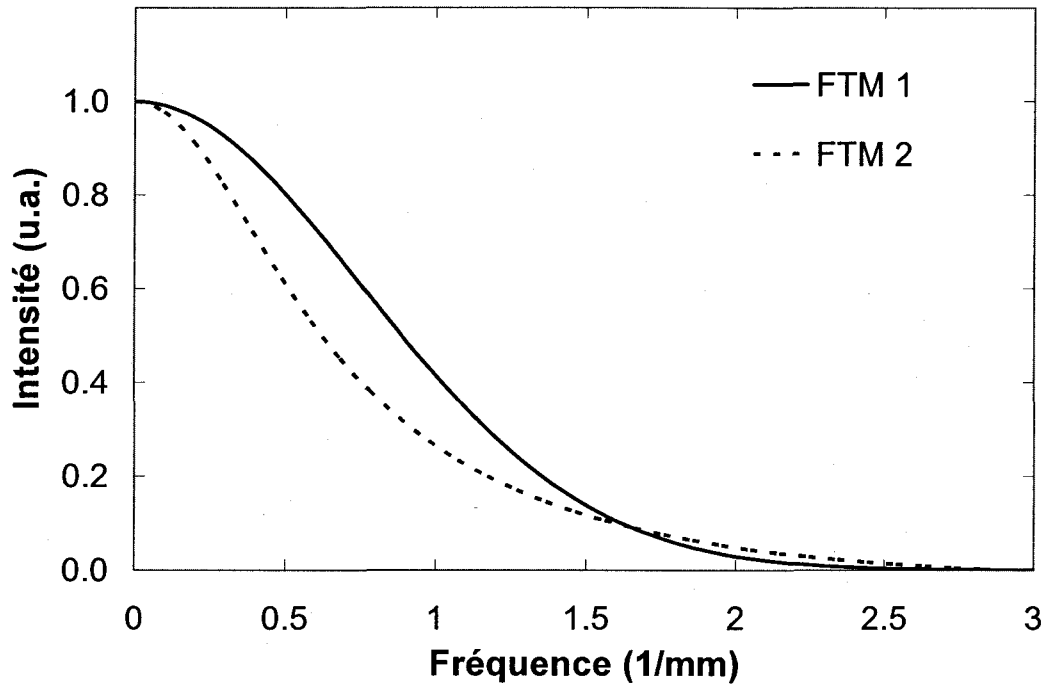


Figure 2-10 : FTM pour les deux fonctions mentionnées; la gaussienne (FTM 1) et l'exponentielle décroissante (FTM 2).

Souvent, dans le cadre de l'évaluation de la résolution spatiale de détecteurs TDM, la FTM à 10% ($FTM_{10\%}$) de l'intensité maximale est donnée. Cette mesure quoiqu'utile, ne permet pas vraiment de démontrer la supériorité d'un détecteur par rapport à un autre puisque les deux $FTM_{10\%}$ de la Figure 2-10 ont sensiblement la même valeur. Il est donc préférable d'obtenir l'aire sous la courbe des FTM et l'aire la plus grande sera dans la plupart des cas le détecteur le plus performant. Wagner avait défini la formule suivante afin d'évaluer la teneur en contenu fréquentiel du détecteur et un index de qualité d'image, soit l'ouverture effective du détecteur (WAGNER, 1974):

$$o_e = \left[2\pi \int_0^{\infty} FTM^2(f) f df \right]^{-1} \quad (2.10)$$

où o_e a les dimensions d'une surface et plus sa valeur sera petite, plus les hautes

fréquences seront mieux représentées. Puisque la FTM ne peut pas être définie à l'infini en pratique, les valeurs de o_e sont rapportées lorsque la FTM atteint 2%. Dans un article plus récent, la valeur de o_e à 50% de la FTM est aussi rapportée (HAJDOK¹, 2008).

En TEP, les différents facteurs de dégradation de la résolution spatiale sont conventionnellement rapportés sous la forme de FDP. La résolution spatiale totale sera donc un produit de convolution des différentes FDP, mais sans le facteur de codage, difficilement modélisable théoriquement, mais qui se retrouve tout de même dans la FDP mesurée du détecteur en coïncidence. Ainsi, l'équation suivante est obtenue pour la FDP totale :

$$FDP_{tot}(x) = FDP_{det}(x) \otimes FDP_{nc}(x) \otimes FDP_{pos}(x) \quad (2.11)$$

où FDP_{det} est la contribution du détecteur (éq. 2.8), FDP_{nc} est la contribution de la non-colinéarité (éq. 2.6) et FDP_{pos} est la contribution de la portée du positron (éq. 2.5). Il est plus facile de calculer cette dernière équation dans le domaine fréquentiel avec la FTM où le produit de convolution devient une simple multiplication des transformées de Fourier de chaque contribution. En incluant la contribution de l'algorithme de reconstruction, la FTM totale est exprimée comme :

$$FTM_{tot}(f) = FTM_{det}(f) \times FTM_{nc}(f) \times FTM_{pos}(f) \times FTM_{alg}(f) \quad (2.12)$$

La FTM de l'algorithme de reconstruction s'exprime comme :

$$FTM_{alg}(f) = \begin{cases} G(f)/2\pi f, & |f| \leq f_c \\ 0, & |f| > f_c \end{cases} \quad (2.13)$$

où $G(f)$ est la transformée de Fourier du filtre de reconstruction utilisée et f_c est la fréquence de coupure de ce filtre. Pour l'algorithme de reconstruction Shepp-Logan la

FTM_{alg} sera :

$$FTM_{alg}(f) = \begin{cases} \text{sinc}(2\pi f / f_c) & , |f| \leq f_c \\ 0 & , |f| > f_c \end{cases} \quad (2.14)$$

où sinc est le sinus cardinal ($\sin(x)/x$). Pour un système tel le LabPET™ utilisant du ^{18}F avec un anneau d'un diamètre de 160 mm et des détecteurs d'une largeur de 2 mm. La FTM totale ainsi que les autres facteurs auraient l'allure suivante (Figure 2-11) :

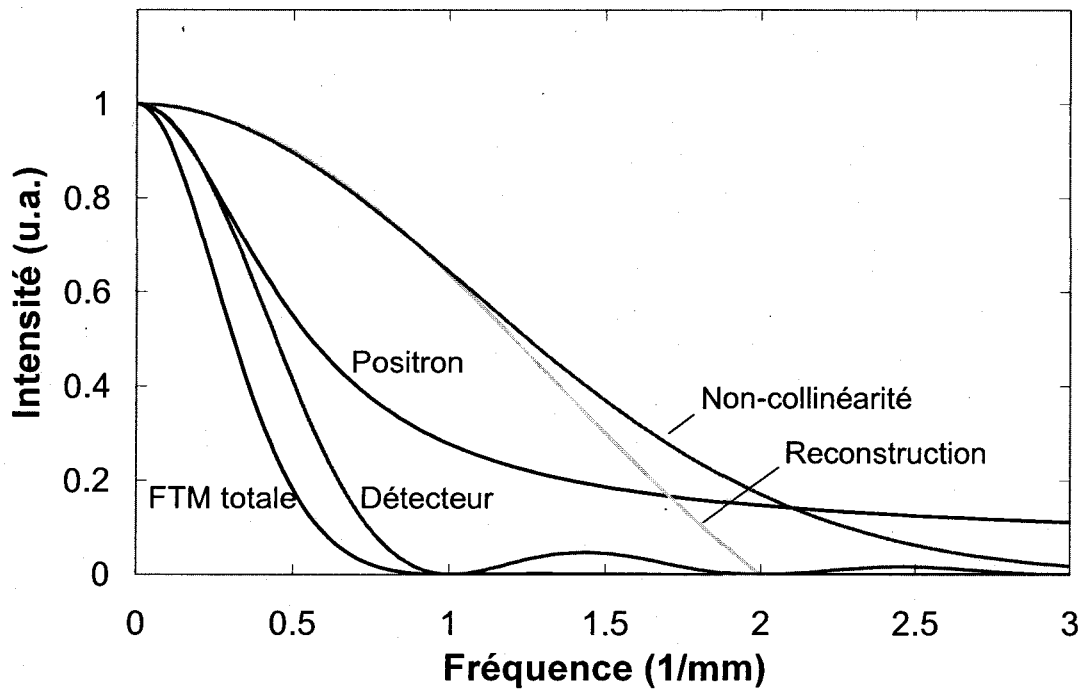


Figure 2-11 : FTM des différentes contributions à la dégradation de la résolution spatiale pour un système TEP pour petits animaux tel le LabPET™. Détecteurs de 2 mm, radioisotope ^{18}F , diamètre d'anneau de 160 mm et reconstruction avec un filtre de coupure d'une fréquence égale à 2 fois la fréquence d'échantillonnage.

La principale contribution à la dégradation de la résolution spatiale est causée par la courbe la plus proche de la FTM totale, soit la dimension des détecteurs. Par la suite, il est possible de prendre la FTM totale et faire la transformée de Fourier inverse pour retrouver la FDP (Figure 2-12). La LMH obtenue vaut 1.4 mm tandis que la LDH vaut 2.5 mm. Les

valeurs expérimentales des LMH et LDH rapportées (BERGERON, 2007) pour ce système sont de 1.3 mm / 1.4 mm (tangentielle/radiale) et 2.5 mm / 2.4 mm pour la LDH, ce qui concorde bien avec la théorie.

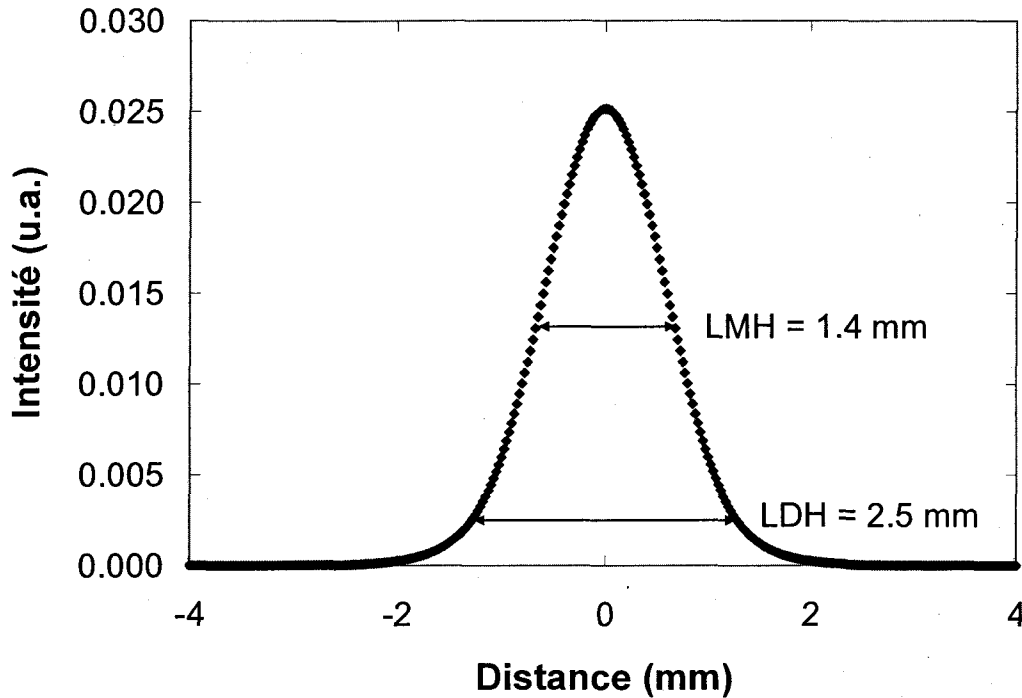


Figure 2-12 : FDP théorique du système LabPET™ obtenue à partir de l'analyse fréquentielle. Détecteurs de 2 mm, radioisotope ^{18}F , diamètre d'anneau de 160 mm et reconstruction avec un filtre de coupure d'une fréquence égale à 2 fois la fréquence d'échantillonnage.

Pour un système clinique tel le 'Biograph truepoint' de la compagnie Siemens de 700 mm de diamètre utilisant du ^{18}F et des détecteurs de 4.0 mm (TOWNSEND², 2008), la FTM suivante serait obtenue (Figure 2-13).

Ainsi, il est possible de voir que pour un système TEP clinique, il est peu utile de réduire significativement la dimension des détecteurs puisque la contribution provenant de la non-colinéarité résultant du diamètre de l'anneau est très importante. En faisant la transformée de Fourier inverse afin de retrouver la FDP, le résultat suivant est obtenu (Figure 2-14). La LMH rapportée pour ce système est de 4.2 mm, or une valeur de 2.7

mm est obtenue selon la FDP obtenue de l'analyse fréquentielle. Ceci est dû à la FDP_{det} qui a été surestimée. En effet, une fonction triangulaire a été supposée alors que pour ces systèmes, le facteur de codage est non nul, ce qui introduit une dégradation significative à la réponse du détecteur. Une meilleure façon de procéder aurait été d'obtenir la réponse du détecteur expérimentale et utiliser celle-ci plutôt que de prendre la fonction théorique.

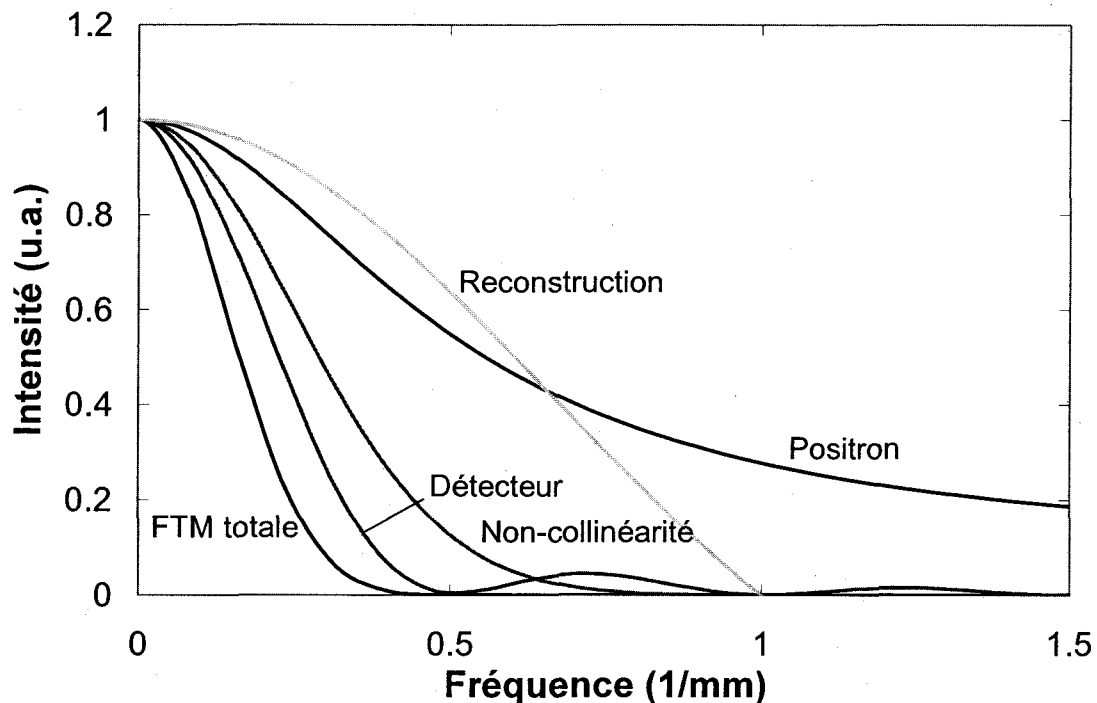


Figure 2-13 : FTM des différentes contributions à la dégradation de la résolution spatiale pour un système TEP clinique tel le 'Biograph truepoint' de Siemens. Détecteurs de 4 mm, radioisotope ^{18}F , diamètre d'anneau de 700 mm et reconstruction avec un filtre de coupure d'une fréquence égale à 2 fois la fréquence d'échantillonnage.

Ce dernier chapitre sur la résolution avait pour but de démontrer l'utilité de l'analyse fréquentielle pour l'évaluation de la résolution en TEP plutôt que d'utiliser tout simplement la formule de la LMH, quoiqu'elle fournisse une bonne approximation a priori. Le même type d'analyse fréquentielle sera donc utilisé pour l'analyse de la résolution en TDM dans la section 2.2.

La prochaine section portera sur les différents détecteurs TEP en mettant l'accent sur les détecteurs de type photodiode avalanche (PDA) puisque ce type de photodétecteurs permet un couplage individuel et une résolution spatiale s'approchant du millimètre.

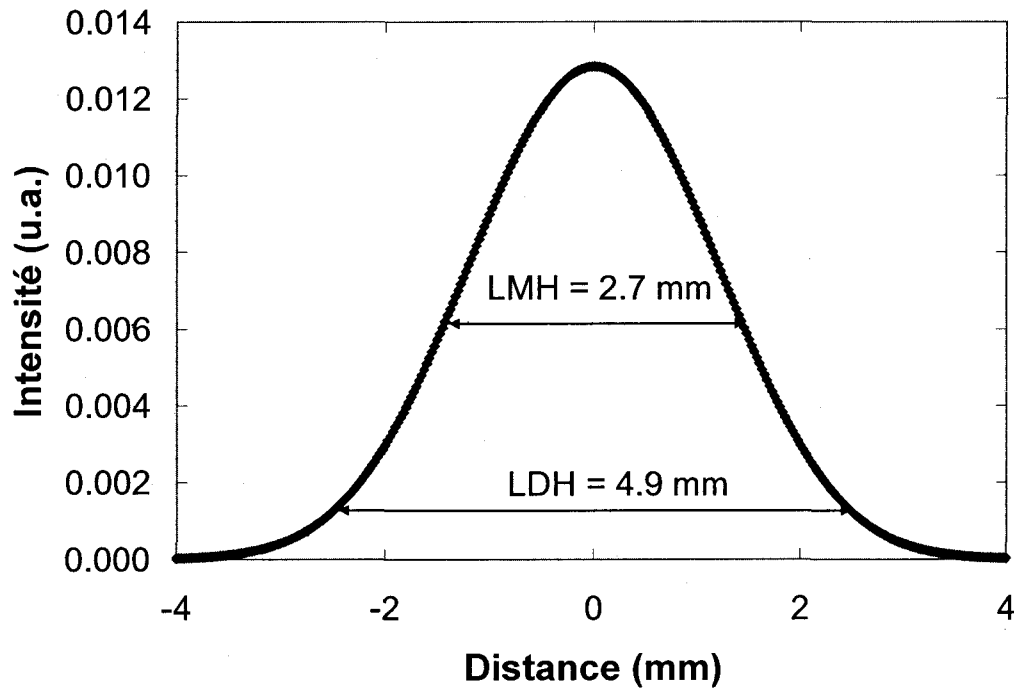


Figure 2-14 : FDP totale d'un système TEP clinique tel le 'Biograph TruePoint'. Détecteurs de 4 mm, radioisotope ^{18}F , diamètre d'anneau de 700 mm et reconstruction avec un filtre de coupure d'une fréquence égale à 2 fois la fréquence d'échantillonnage.

2.1.3 Détecteurs TEP

Les caractéristiques privilégiées pour un détecteur TEP sont l'efficacité, la rapidité et la bonne résolution en énergie. Le détecteur répondant à ces exigences permettra d'augmenter la sensibilité et de minimiser les coïncidences fortuites ou accidentelles. Il existe plusieurs types de détecteurs pouvant satisfaire ces exigences dans une certaine mesure tels les détecteurs à gaz, les détecteurs semi-conducteurs de plus en plus populaires autant pour la TEP que la TDM (VASKA, 2007) (SHIKHALIEV, 2008) et les

détecteurs reposant sur les scintillateurs inorganiques couplés à un photodétecteur. Les détecteurs les plus utilisés et les plus performants à ce jour sont les photodétecteurs couplés à un scintillateur inorganique et feront l'objet d'une description plus approfondie au cours des prochains chapitres.

Les scintillateurs sont responsables de la conversion du photon gamma en un signal lumineux lisible. Ils se doivent d'être rapides, c'est-à-dire que leur constante de scintillation doit être courte afin de favoriser la résolution temporelle du système et ainsi pouvoir utiliser une fenêtre de temps courte afin de limiter le nombre de coïncidences fortuites. Ils doivent aussi posséder un haut rendement lumineux afin d'obtenir un rapport signal sur bruit élevé. Un rendement lumineux élevé est d'autant plus important puisque la résolution en énergie du détecteur ainsi que la résolution en temps sont directement proportionnelles au nombre de photons générés dans le scintillateur. Son pouvoir d'arrêt doit être élevé en favorisant l'effet photoélectrique afin de limiter la diffusion du photon gamma dans un autre détecteur. Cette condition est réalisée pour un scintillateur ayant une densité élevée et un Z numéro atomique élevé. Sa longueur d'onde d'émission lumineuse doit être compatible avec le photodétecteur utilisé et son indice de réfraction doit se rapprocher de la surface à laquelle il sera couplé afin de favoriser la transmission de lumière émise au photodétecteur. Le cristal ne doit pas être hygroscopique afin d'être manipulé adéquatement et ne doit pas comporter de plans de clivage pour qu'il puisse être taillé de la dimension et de la forme requises par l'application. Le Tableau 2-2 présente les principaux scintillateurs utilisés en TEP ainsi que leurs caractéristiques physiques énumérées précédemment.

Tableau 2-2 : Caractéristiques physiques des scintillateurs utilisés en TEP

	LSO	LYSO	LGSO	LuAP	MLS	LFS ^h	GSO	BGO
Constante de scintillation (ns) (Ratio %)	40 ^a	40	65 ^c	11/28/835 (60/26/13) ^f	36-39	38-40	60/600 (87/13)	60/300 (10/90)
Rendement lumineux (PDA)*	75	85	45	48 ^j			40	30
Rendement lumineux (TPM)*	75	75	40	38 ^j	65-75	80	20	15
Maximum d'émission (nm) ^b	420	420	~ 415	375	418-420	430	430	480
Indice de réfraction ^b	1.82	1.81	~ 1.8	1.94	1.80- 1.83	1.78	1.8	2.15
Densité (g/cm ³) ^b	7.35	7.19	6.5	8.34	7.3-7.39	7.25	6.71	7.13
Longueur d'atténuation 1/μ à 511 keV (mm) ^b	12.3	12.6	14.3	10.5	11.4- 11.2	13	15	11.6
Numéro atomique effectif ^b	64	63	58	65	63-65	63	58	73
Probabilité d'interaction photoélectrique à 511 keV (%) ^b	34	~ 28	~ 30	32			26	44
Hygroscopie ^b	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Plans de clivage	NON ^a	NON	OUI selon %Gd ^d	NON ^g	NON ^e	NON	OUI	NON

* Exprimé considérant que le NaI(Tl) offre un rendement lumineux équivalent à 100%.

^a (NAUD, 1996)

^b (PEPIN, 2001) (PEPIN, 2004)

^c (MOSZYNSKI, 2007)

^d (SUZUKI, 1994)

^e (BREVET MLS, 2001)

^f (LEMPICKI, 1995) (LEMPICKI, 1996)

^g (MOSES, 1995)

^h Feuille signalétique fournie par la compagnie Zecotek Medical Systems Inc en 2004.

L'interaction du photon gamma dans le cristal ou dans la matière peut être de plusieurs types tels : l'effet photoélectrique, l'effet Compton ou encore la diffusion cohérente. Les scintillateurs idéaux possèdent une forte probabilité d'interaction photoélectrique à 511 keV afin que le photon dépose un maximum d'énergie lors d'une interaction. Ce paramètre est d'autant plus important lorsque les scintillateurs sont de

petites dimensions puisqu'à la suite d'un événement Compton, la probabilité d'y déposer toute son énergie lors d'une seconde interaction, qui sera préférentiellement photoélectrique, diminuera étant donné l'épaisseur du cristal.

La diffusion cohérente ou diffusion élastique se produit lorsqu'un photon excite le cortège électronique et que celui-ci relaxe en émettant un photon de la même énergie. Ce type d'interaction viendra fausser la ligne de réponse réelle qu'aurait fait le photon si elle survient dans le patient, mais son effet est négligeable pour la détection de photons de 511 keV.

La diffusion Compton se produit lorsqu'un photon interagit avec un électron se situant préférentiellement sur une couche périphérique du noyau. Le photon dévient alors de sa trajectoire d'un certain angle θ et ce avec une énergie moindre. L'énergie résultante sera :

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_0 c^2} (1 - \cos \theta)} \quad (2.15)$$

où $m_0 c^2$ est l'énergie de masse au repos de l'électron (511 keV) et $h\nu$ est l'énergie initiale du photon. Pour les photons d'annihilation de 511 keV, l'énergie suite à l'interaction Compton est :

$$h\nu' = \frac{511}{2 - \cos \theta} \quad (2.16)$$

L'énergie déposée dans le scintillateur lors d'une interaction Compton est alors :

$$E_e = h\nu - h\nu' = 511 \cdot \left(1 - \frac{1}{2 - \cos \theta} \right) \quad (2.17)$$

La probabilité d'événement Compton augmente en fonction de la densité d'électrons autour du noyau.

L'effet photoélectrique se produit lorsqu'un photon est entièrement absorbé par un électron près du noyau. L'absorption a pour effet d'éjecter l'électron du cortège électronique, de laisser une vacance dans le niveau d'énergie occupé précédemment par l'électron et d'engendrer l'émission de rayons-X caractéristiques de l'atome et de ses couches électroniques. Ces rayons-X ont ensuite une probabilité d'être soit réabsorbé par le cortège électronique de l'atome ou encore d'aller subir une interaction avec le cortège électronique d'un autre atome.

La Figure 2-15 illustre un spectre en énergie typique où l'on peut distinguer le pic photoélectrique, la vallée Compton, le front Compton, le pic de rétrodiffusion (correspondant au cas où $\theta = 180^\circ$), le bruit électronique et le pulseur permettant d'identifier la dégradation de la résolution en énergie par le bruit électronique.

Le processus d'émission de lumière s'explique par la structure de bande d'énergie du scintillateur (Figure 2-16). Au départ, les électrons du cristal se trouvent à l'état fondamental dans la bande de valence. Suite à l'interaction d'un rayonnement, les électrons promus à des niveaux d'énergie plus élevés par divers processus de transfert d'énergie, créent des paires électrons-trous dans le cristal par ionisation. L'incorporation d'un atome activateur tel le cérium, modifiera la structure de bande de telle sorte que les trous dérivent rapidement vers cet activateur. Les électrons eux circuleront dans la bande de conduction jusqu'à être piégé par une impureté. Dans le cas des cristaux dopés au Ce, la recombinaison électron-trou engendrera une excitation 4f-5d des ions Ce^{3+} . En se désexcitant, les atomes de Ce émettront des photons dont l'énergie est moindre que la largeur de la bande interdite du cristal, permettant ainsi à la lumière d'être transmise dans le cristal sans être réabsorbée, lui permettant ainsi de se propager jusqu'au photodétecteur.

La quantité de photons lumineux émis en fonction du temps suit l'équation suivante :

$$I(t) = I_o \left(e^{-t/\tau_s} - e^{-t/\tau_c} \right) \quad (2.18)$$

où τ_s est la constante de scintillation du cristal et τ_c est le temps de croissance du taux de scintillation correspondant à la vitesse de population des centres activateurs. Puisque la plupart des scintillateurs utilisés en TEP possèdent un temps de croissance très rapide, on néglige souvent cette contribution. Un scintillateur ayant τ_s le plus court possible est préféré afin d'obtenir un taux d'émission des photons de scintillation I_o le plus élevé possible et une bonne résolution temporelle.

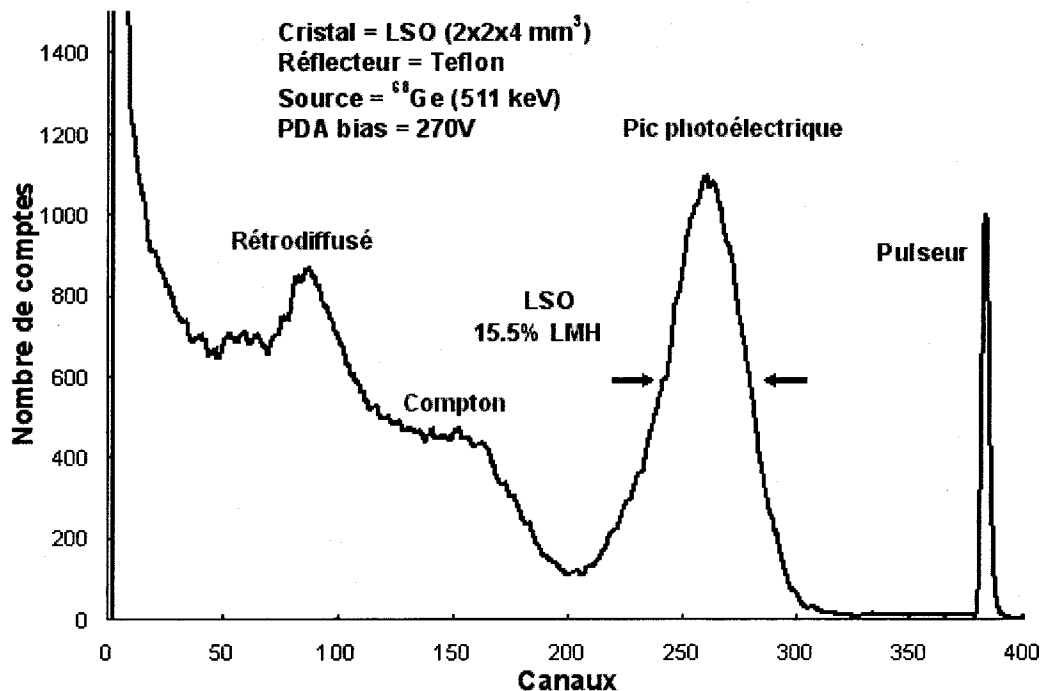


Figure 2-15 : Spectre en énergie typique d'un scintillateur utilisé en TEP à 511 keV (PEPIN¹, 2007).

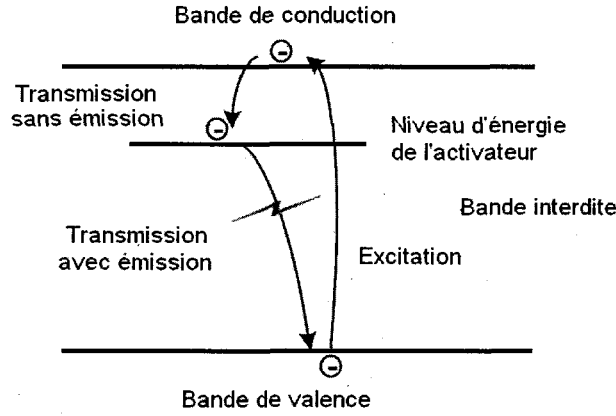


Figure 2-16 : Structure de bande d'énergie d'un scintillateur.

La lumière transmise au photodétecteur dépendra du réflecteur utilisé, du niveau de polissage du scintillateur et de l'indice de réfraction de ce dernier de telle sorte que la quantité de photons transmis au photodétecteur N_{ph} correspond à l'équation suivante :

$$N_{ph} = R_s E_\gamma \epsilon_{coll} \quad (2.19)$$

où E_γ est l'énergie du photon gamma incident, $R_s = I_o \tau_s$ est le rendement lumineux du scintillateur (ph/Mev) et ϵ_{coll} est l'efficacité de transmission, ou collecte de la lumière, tenant en compte les facteurs énumérés précédemment.

La prochaine étape dans la chaîne de détection est la lecture de ces photons par un photodétecteur. En imagerie TEP pour petits animaux, les TPM et les PDA sont les dispositifs les plus utilisés. La lumière lue est convertie en photoélectrons selon l'équation suivante :

$$N_{pe} = N_{ph} \eta(\lambda) \quad (2.20)$$

où $\eta(\lambda)$ est le rendement quantique du photodétecteur qui varie selon la longueur d'onde λ de la lumière émise par le scintillateur. Le nombre de photoélectrons produit est ensuite

multiplié par le photodétecteur de telle sorte qu'une électronique frontale puisse lire adéquatement le signal ou la quantité de charges produites.

Les TPM sensibles à la position sont des photodétecteurs se retrouvant dans tous les scanners TEP commerciaux cliniques et dans la plupart des appareils TEP pour petits animaux. Ces photodétecteurs consistent en un tube sous vide ayant une fenêtre d'entrée, une photocathode, un multiplicateur d'électrons et une anode permettant la lecture du signal amplifié (Figure 2-17). Le signal est d'abord créé au niveau de la photocathode où le signal lumineux excitera les premiers photoélectrons. L'amplification est ensuite produite grâce à plusieurs dynodes à l'intérieur du tube où la différence de tension entre celles-ci permet aux électrons de se multiplier et de se propager de la photocathode jusqu'à l'anode. Ces TPM sont populaires puisqu'ils ont un faible niveau de bruit électronique et un très haut gain (10^6), ce qui leur confère un rapport signal sur bruit très élevé. Cette caractéristique permet d'obtenir une excellente résolution en temps (< 1 ns) avec des scintillateurs rapides et permet même d'opérer le scanner TEP avec une correction pour le temps de vol (KARP, 2008). Leur réponse spectrale est uniforme pour les scintillateurs inorganiques rapides utilisés en TEP, s'étendant de 360 à 850 nm avec un maximum aux alentours de 420 nm, mais leur rendement quantique est limité (typiquement 25%) (BUZYKAEV, 1998) (BARNYAKOV, 1998). Cependant, des avancées récentes dans ce domaine au niveau de la fabrication des photocathodes permettent maintenant d'espérer des rendements quantiques de 35 à 55 % (MOSES, 2008). Les tubes photomultiplicateurs, en raison de leur architecture d'amplification électronique, sont très sensibles aux champs magnétiques externes. Malgré tout, leur utilisation est quand même possible dans un concept de TEP/IRM en utilisant des

phototubes avec un système d'amplification reposant sur une fine grille. Dans un tel cas, la distance entre les dynodes est très courte ce qui minimise la déviation des électrons dans le champ magnétique (Figure 2-18). La lumière produite par le scintillateur doit tout de même être acheminée dans une région où le champ magnétique est plus faible à l'aide de fibres optiques ce qui cause une perte significative de lumière et donc de résolution en énergie et résolution en temps (HAWKES, 2008).

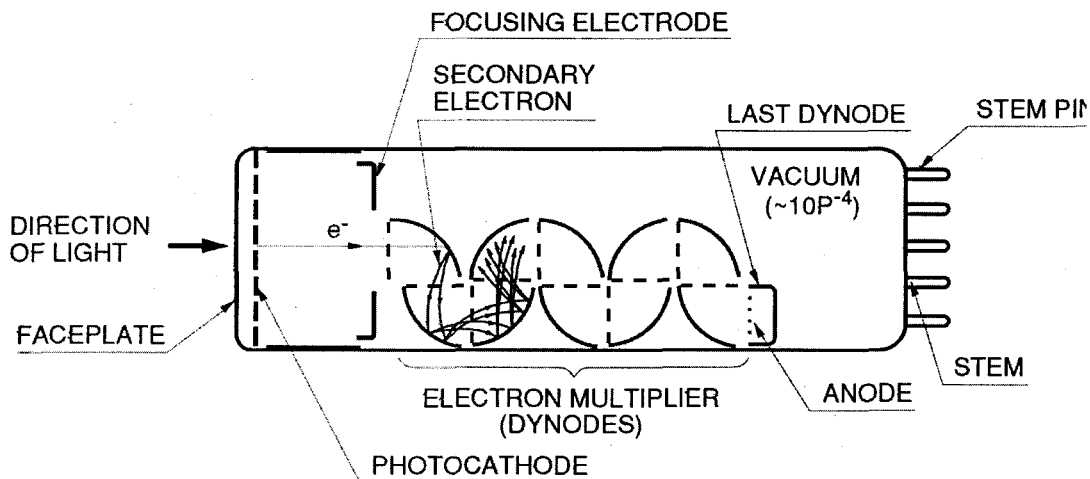


Figure 2-17 : Principe de fonctionnement d'un TPM conventionnel (HAMAMATSU, 2006).

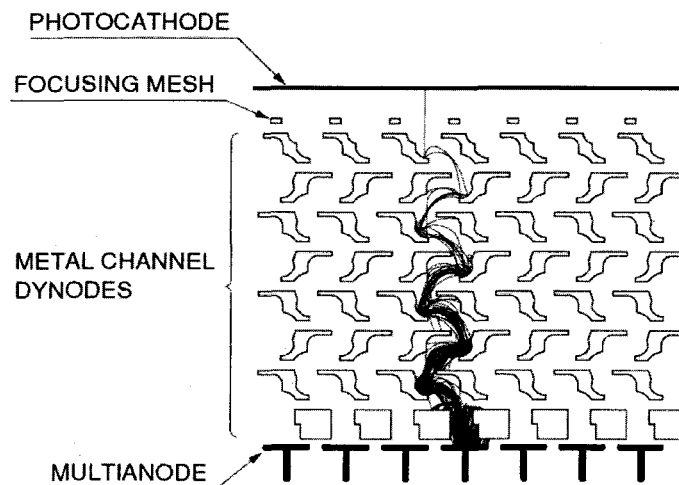


Figure 2-18 : Principe de fonctionnement d'un TPM sensible à la position (HAMAMATSU, 2006).

Pour leur part, les PDA sont utilisées surtout dans les TEP pour petits animaux étant donné la résolution spatiale qu'ils permettent d'obtenir, mais aussi dans les plus récents concepts de TEP/IRM (JUDENHOFER, 2008) (SCHLYER, 2004) étant donné leur insensibilité aux champs magnétiques élevés (9.4 Teslas) que l'on retrouve dans les IRM pour petits animaux (PICHLER, 1999).

Les PDA sont fabriquées à partir de matériaux semi-conducteurs tels le silicium (Si) ou encore l'arséniure de gallium (GaAs). La réponse spectrale du Si s'étend de 250 nm à 1100 nm tandis que celui du GaAs s'étend de 800 nm à 2 μ m, ce qui le rend inutilisable avec les scintillateurs TEP émettant aux alentours de 420 nm. Leur réponse spectrale est mieux adaptée aux scintillateurs inorganiques rapides (< 35% à 400 nm, environ 80% entre 500 et 600 nm) que les TPM. Le rendement quantique aux courtes longueurs d'onde est limité par la réflectivité de la fenêtre d'entrée ainsi que l'absorption des photons de scintillation dans la couche fortement dopée servant d'électrode (RENKER 2002). De bonnes résolutions en énergie peuvent être obtenues avec ce type de photodétecteur, notamment en utilisant le scintillateur BGO puisque sa lumière est émise dans une plage de longueur d'onde (480 nm) où la PDA a un rendement quantique élevée. La résolution temporelle obtenue avec les PDA est adéquate, quoiqu'un peu plus élevée que ce qui est obtenue de façon routinière avec les TPM. Le coût de fabrication de ces photodétecteurs est faible puisqu'il repose simplement sur un procédé de croissance cristalline conventionnel (Si). Cependant, leur fraction d'emballage peut être problématique puisque ces dispositifs doivent se trouver dans un environnement scellé de l'air ambiant. L'emballage final du module de détection nécessite souvent des parois importantes ce qui réduit la fraction d'emballage du module au final. De plus, l'un des

problèmes majeurs avec ce type de dispositif est le gain relativement peu élevé (10^2) et sa dépendance en température. Il faut donc stabiliser en température un système qui est parfois très compact. La tension de polarisation doit elle aussi être très stable afin d'assurer un fonctionnement optimal de ces dispositifs.

Tout comme les TPM, les PDA possèdent une face d'entrée et une zone de conversion de la lumière en photoélectrons. L'absorption d'un photon donne lieu à la création d'une paire électron-trou, à condition que l'énergie du photon soit supérieure à la largeur de la bande interdite du semi-conducteur. Puisqu'une différence de potentiel est appliquée aux extrémités de ce dispositif, les électrons et les trous migrent respectivement vers l'anode et la cathode. En raison de la structure de dopage des matériaux de type *p* et *n*, une forte région de champ électrique existe (Figure 2-19), c'est là que les électrons subiront une multiplication par impact électronique, d'où le terme avalanche. Puisque le champ électrique est très élevé, les électrons ont suffisamment d'énergie pour créer des nouvelles paires électrons-trous. Cependant, les trous créés migrent à nouveau dans la zone de déplétion et peuvent se recombiner à nouveau avec les électrons, avec une probabilité que l'on nomme le facteur de recombinaison *k*.

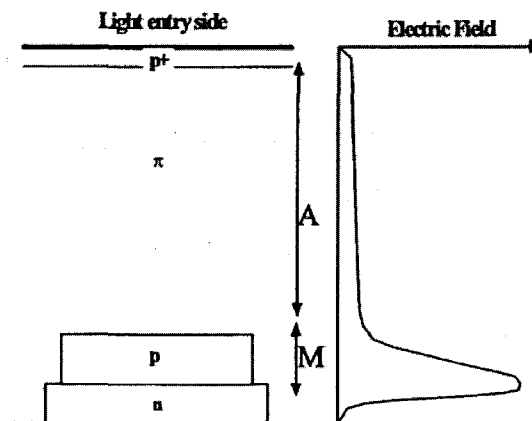


Figure 2-19: Profil du champ électrique de la PDA de type 'Reach through' fabriqué par PerkinElmer Optoélectronique (PERKINELMER, 2006).

Le temps de réponse des PDA est limité par le temps de collecte des porteurs de charges se propageant dans le semi-conducteur et valent quelques nanosecondes. La résolution temporelle est limitée par le bruit électronique de ce dispositif et l'utilisation d'une électronique frontale est nécessaire pour mettre en forme le courant produit.

Puisqu'il s'agit des photodétecteurs utilisés dans l'appareil TEP/TDM, une revue détaillée des équations caractérisant leurs performances est nécessaire. Le bruit électronique de ces dispositifs provient de deux sources : soit le bruit à l'entrée du préamplificateur de charges que l'on nomme bruit série et le bruit provenant des fluctuations du courant de fuite que l'on nomme bruit parallèle.

Le courant d'obscurité est un courant de fuite permanent à la surface et à travers la jonction dont l'origine provient des porteurs de charge générés thermiquement. Ce courant d'obscurité provient de deux facteurs : soit le courant de fuite de jonction et le courant de fuite de surface qui est exprimé comme :

$$I_{PDA} = I_{DS} + MI_{DB} \quad (2.21)$$

où I_{DS} est le courant de fuite de surface et I_{DB} est le courant de fuite de la jonction multiplié par le gain M de la photodiode. Le courant de fuite de surface circule à la surface de la photodiode et augmente en fonction de la dimension de la photodiode, typiquement de 7-10 nA/mm de périmètre pour les photodiodes de type '*reach-through*' fabriquées par PerkinElmer. Le courant de fuite de surface peut être réduit par l'apposition d'un anneau de garde, cependant ceci aura pour effet de réduire la surface active pour une surface totale identique. Lorsque la tension inverse appliquée à la PDA augmente, la zone d'appauvrissement s'élargit et le gain augmente. Cependant, dans la

plage d'opération des photodiodes, le courant de surface reste une composante dominante (LECOMTE, 1999).

La valeur typique du courant de jonction est de l'ordre de 2 pA/mm² considérant une jonction de 150 µm d'épaisseur (LECOMTE, 2002). Ce courant peut être réduit en abaissant la température de la photodiode (diminution d'un facteur ~2.3 par 10°C).

Le bruit d'obscurité i_{PDA} est causé par des fluctuations statistiques de courant circulant en surface et au niveau de la jonction de la photodiode s'exprime quant à lui comme :

$$i_{PDA}^2 = 2q(I_{DS} + I_{DB}M^2F) \quad (2.22)$$

où q est la charge élémentaire de l'électron et F est le facteur de Fano ou facteur d'excès de bruit statistique du processus de multiplication au niveau de la jonction pn . Le facteur F peut être décomposé selon l'équation suivante :

$$F = kM + (1-k)\left(2 - \frac{1}{M}\right) \quad (2.23)$$

où k représente le ratio entre le coefficient d'ionisation des trous et celui des électrons lors de la création des porteurs de charges au niveau de la zone d'appauvrissement (McINTYRE, 1972). Pour les PDA PerkinElmer à structure *reach-through* conventionnelle, telles que les photodiodes LabPET™ et LabPET II, le ratio du coefficient d'ionisation trou/électron équivaut à 0.015 (LECOMTE, 1999) (WEBB, 1974).

Un préamplificateur de charges se trouvant tout juste après le photodétecteur met en forme le signal et convertit le courant produit en tension. L'optimisation de cette composante électronique pour tout détecteur reposant sur les PDA est critique puisqu'un

préamplificateur mal conçu aura une grande incidence sur le bruit électronique et donc sur la résolution temporelle ainsi que sur la résolution en énergie du détecteur. Il est aussi très important de bien connaître les caractéristiques de la PDA car la conception du préamplificateur dépendra du courant fourni par le photodétecteur, sa capacité ainsi que sa plage d'opération.

Le circuit équivalent de cette composante électronique peut être représenté par la Figure 2-20.

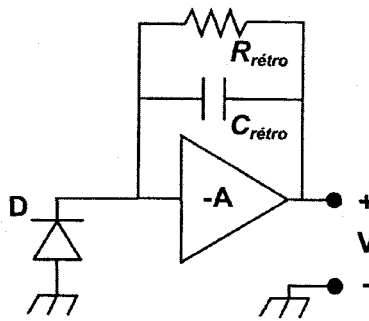


Figure 2-20 : Schéma équivalent du préamplificateur et du détecteur.

où D est le détecteur, $C_{\text{rétro}}$ représente la capacité équivalente du circuit et du détecteur et $R_{\text{rétro}}$ est la résistance équivalente à l'entrée du préamplificateur. Le produit RC donne le temps de mise en forme du signal. La tension maximale désirée à la sortie est donnée par la capacité de rétroaction du préamplificateur de telle sorte que le gain du préamplificateur est donné par :

$$G_{\text{préamp}} = \frac{1}{C_{\text{rétro}}} = \frac{V_{\text{sortie}}}{Q_{\text{tot}}} \quad (2.24)$$

et le gain est usuellement exprimé en mV/fC. Le signal à la sortie en tension de ce dispositif s'exprime alors comme :

$$V(t) = V_o \left(e^{-(t/\tau_{\text{réto}})} - e^{-(t/\tau_s)} \right) \quad (2.25)$$

où V_o est l'amplitude du signal de tension à la sortie (proportionnel au gain du préamplificateur), $\tau_{\text{réto}}$ est la constante de temps du préamplificateur et τ_s est la constante de temps du scintillateur. L'équation 2.22 indique qu'afin d'obtenir un gain plus élevé, $C_{\text{réto}}$ doit être petit, ce qui aura aussi pour effet de permettre un temps de mise en forme plus rapide. Dans le cas où l'on veut compter rapidement les photons, RC se doit d'être petit si l'on ne veut pas introduire de temps mort ou que l'empilement d'événements détectés à haut taux de comptage sature l'électronique frontale. En utilisant l'éq 2.23, on peut voir à la Figure 2-21 que le temps de mise en forme optimal pour un scintillateur ayant une constante de scintillation de 40 ns se trouve aux alentours de 100 ns. Un temps de mise en forme plus rapide cause un déficit balistique et dégradera le rapport signal sur bruit tandis qu'un temps de mise en forme plus lent mènera potentiellement à un empilement des signaux si le taux de comptage est trop élevé.

Par la suite, dans le cas de l'architecture électronique concernant ce travail, plutôt que d'utiliser un amplificateur rapide pour compléter la mise en forme du signal, il a été préféré d'échantillonner directement le signal à la sorti du préamplificateur à l'aide de convertisseurs analogique-numérique (CAN) et ainsi déterminer le temps d'arrivé du signal et son énergie à l'aide d'algorithmes de traitement numérique. Les différents algorithmes de traitement de signal sont programmés dans une matrice de portes programmables (FPGA) qui est somme toute un circuit logique pouvant être programmé afin d'effectuer différentes fonctions.

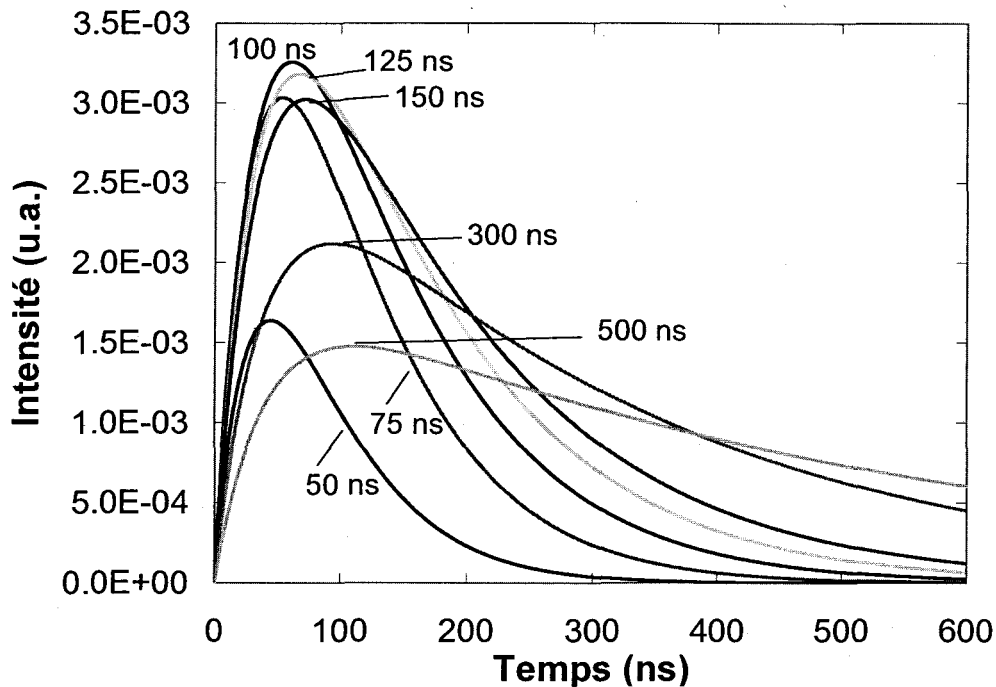


Figure 2-21 : Mise en forme d'un signal provenant d'un scintillateur ayant une constante de temps de 40 ns pour différente constante de temps du préamplificateur.

Dans les dernières sections, la conception d'un détecteur TEP et de son électronique frontale ont été expliqués en mettant l'emphasis sur les photodétecteurs de type PDA. Ceci était nécessaire afin de préparer le lecteur aux explications de la réalisation d'un TDM avec cette électronique et ce détecteur. La prochaine section traitera donc de la TDM avec une emphasis sur le mode électronique de comptage de photons.

2.2 L'imagerie TDM

Tout comme pour la section précédente sur la TEP, cette section s'attardera d'abord sur les bases physiques de la TDM ainsi que la résolution spatiale qu'il est possible d'atteindre avec cet appareil. Il sera ensuite question de la manière de traiter le signal provenant des détecteurs, soit le mode intégration et le mode comptage de photons

et leur implication au niveau du bruit qui se répercutera sur la qualité de l'image.

2.2.1 Bases physiques de la TDM

Contrairement à la TEP qui est une modalité d'émission, la TDM est une modalité de transmission où la source de rayonnement se trouve à l'extérieur du patient. Le rayonnement provient dans ce cas-ci d'une source à rayons-X alors qu'un banc de détecteur se trouve à l'opposé de cette source. L'ensemble source-détecteur tourne autour du patient afin d'obtenir sur au moins 180 degrés les projections ou lignes de réponse traversant le patient (Figure 2-22). Puisque les différents tissus d'un sujet biologique atténuent différemment les rayons-X, l'intensité de rayonnement détecté selon les différentes trajectoires varie selon le type et l'épaisseur du tissu traversé. La reconstruction des projections angulaires permet d'obtenir les coefficients d'atténuation selon une coupe axiale.

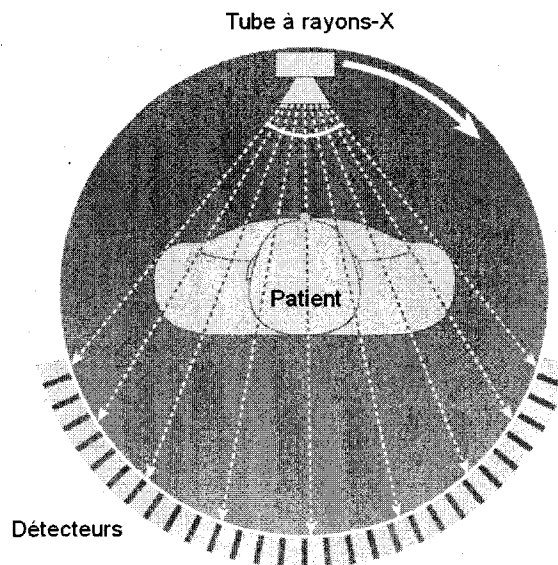


Figure 2-22 : Appareil TDM où les détecteurs et le tube à rayons-X sont fixes l'un par rapport à l'autre et tournent autour du patient afin d'obtenir les projections nécessaires à la reconstruction de la coupe axiale.

En TDM, la gamme d'énergie des rayons-X peut s'étendre entre 20 keV et 140 keV ou plus tout dépendant de la tension appliquée au tube à rayons-X. Tout comme en TEP, les photons peuvent diffuser à l'intérieur du patient ce qui a pour effet de détériorer la qualité de l'image. À ces énergies, les types d'interactions possibles sont l'effet Compton, l'effet photoélectrique et la diffusion cohérente dont il a été question à la section 2.1.3. La probabilité d'interaction dépend de l'énergie du photon incident et de la nature du milieu absorbant. Les photons qui n'interagissent pas avec le milieu le traversent et s'ils interagissent avec le détecteur, constituent le faisceau transmis.

Pour un faisceau de rayons-X monoénergétiques, l'atténuation dans le milieu est donnée par la loi d'absorption de Beers-Lambert selon que chaque épaisseur de matière absorbe une fraction égale de radiation la traversant de telle sorte que

$$\frac{dI}{I} = -\mu ds \quad (2.26)$$

où I est l'intensité de la radiation incidente, dI est la fraction absorbée dans l'épaisseur ds et μ est le coefficient d'atténuation linéaire du matériau. En intégrant chaque partie, on retrouve l'équation suivante :

$$I = I_o e^{-\mu s} \quad (2.27)$$

où I_o est l'intensité initiale mesurée sans matériel absorbeur et I est l'intensité transmise à travers le matériau d'épaisseur s . Si les rayons-X traversent un milieu inhomogène, alors l'équation prend la forme suivante :

$$I = I_o e^{-\int \mu(s) ds} \quad (2.28)$$

L'intégration de ligne est effectuée le long de la direction de propagation du faisceau de rayons-X et μ est le coefficient d'atténuation en chaque point le long de cette direction.

Puisque l'on mesure I et qu'il est possible de connaître I_o lorsque le sujet est absent, le logarithme permet de retrouver le taux d'atténuation

$$\int \mu(s) ds = -\ln\left(\frac{I}{I_o}\right) \quad (2.29)$$

Cependant, puisqu'il est plutôt rare que le faisceau soit monoénergétique, il faut aussi considérer que les coefficients d'atténuation dépendent de l'énergie, ainsi la formule suivante est obtenue :

$$I = \int I_o(E) e^{-\int \mu(s,E) ds} dE \quad (2.30)$$

Le coefficient d'atténuation linéaire en chaque point s du milieu est la somme de chacune des trois interactions décrites précédemment et est exprimé sous la forme d'une probabilité d'interaction du photon avec la matière. La somme de ces coefficients de probabilité forme le coefficient d'atténuation linéaire :

$$\mu(E) = \tau(E) + \sigma(E) + \sigma_r(E) \quad (2.31)$$

où $\tau(E)$ est la probabilité photoélectrique, $\sigma(E)$ est la probabilité de diffusion Compton et $\sigma_r(E)$ est la probabilité de diffusion cohérente qui est très faible dans la gamme d'énergie des rayons-X. Ces probabilités d'interaction dépendent du numéro atomique de l'objet ainsi que l'énergie des rayons-X. Dans la gamme d'énergie des rayons-X, la formule suivante peut approximer ces effets où le premier terme de l'addition est photoélectrique et le second est l'effet Compton :

$$\mu(E) = a(E)\rho \frac{1}{E^n} \frac{Z^m}{A} + b(E)\rho \frac{Z}{A} \quad (2.32)$$

E est l'énergie des rayons-X, ρ la densité du matériel absorbeur, Z le numéro atomique, A le poids atomique et m et n sont des constantes variant selon l'énergie et le numéro atomique du matériel absorbeur et valent typiquement 4 et 3, respectivement.

La Figure 2-23 montre les coefficients d'atténuation de l'eau (semblable aux tissus mous humains) et des os en fonction de l'énergie. Les différences de coefficient des différents tissus permettront d'apprécier le contraste dans l'image TDM.

Puisque les coefficients d'atténuation linéaire diffèrent très peu d'un type de tissu à un autre aux énergies utilisées (quelques % cm^{-1}), les physiciens ont convenu d'une unité plus pratique nommée l'unité de Hounsfield ou HU, en l'honneur de l'un des inventeurs de la TDM Godfrey Hounsfield (HOUNSFIELD, 1979). Sa définition est la suivante :

$$HU = \frac{\mu_{\text{expérimentale}} - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \times 1000 \quad (2.33)$$

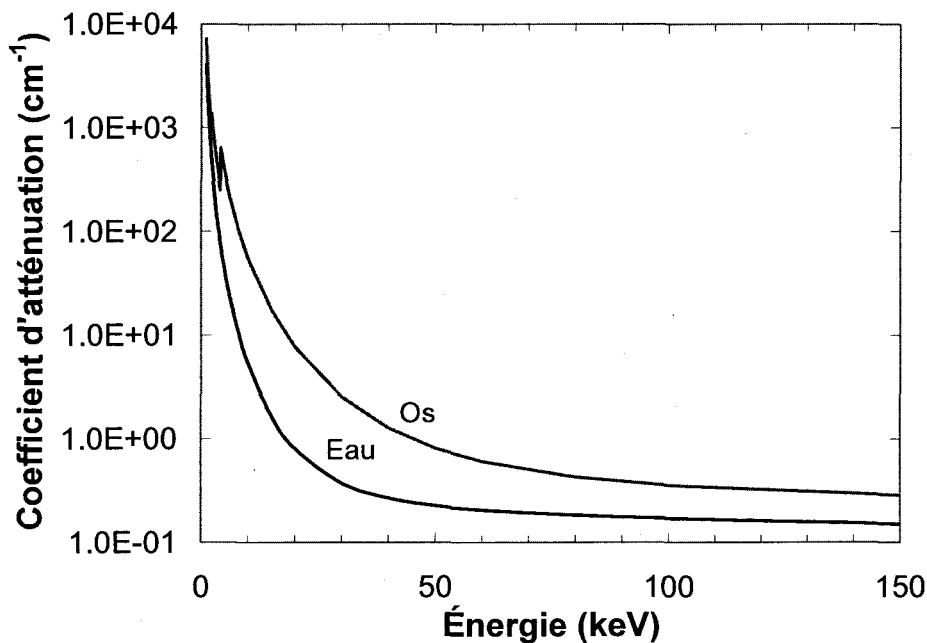


Figure 2-23 : Coefficients d'atténuation linéaire de l'eau et des os en fonction de l'énergie du photon.

Le coefficient d'atténuation de l'eau sert de valeur de référence et doit être obtenu avec une mire remplie d'eau afin de calibrer l'appareil. La valeur minimale est celle de l'air et se situe à -1000 HU. Les valeurs augmentent par la suite avec la densité du tissu et peuvent atteindre 3000 pour certains os. La figure 2.24 indique la valeur en HU des différents tissus biologiques.

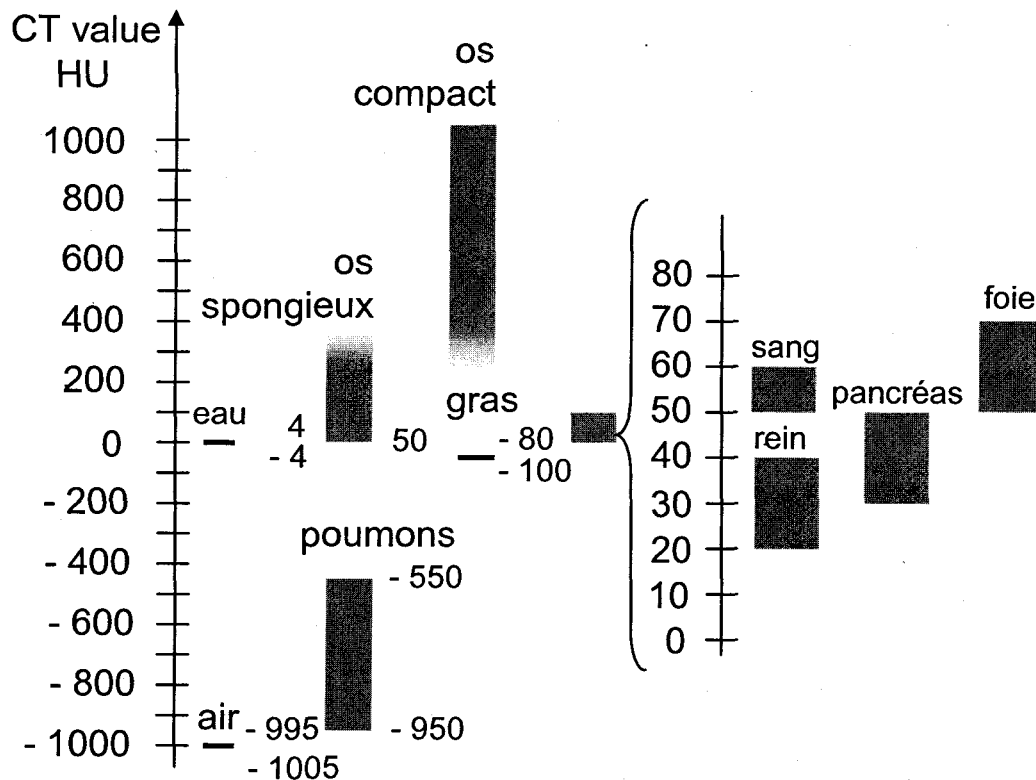


Figure 2-24 : Unités Hounsfield des différents tissus du corps humain (KALENDER, 2005).

Il a été mentionné dans le chapitre sur la TEP qu'il était possible d'utiliser les coefficients d'atténuation de la TDM afin d'apporter la correction de l'atténuation en TEP. Cependant les coefficients d'atténuation obtenus par la TDM, à une énergie typique de 70 keV pour les scanners humain, ne peuvent être directement utilisés pour corriger l'image TEP puisque ceux-ci ont une valeur différente à 511 keV. Une méthode de correction d'atténuation est de d'abord convertir les coefficients d'atténuation en HU afin

d'identifier les différentes structures. Les coefficients d'atténuation des ces structures peuvent alors être assignés pour des photons de 511 keV puisque ces valeurs sont connues dans la littérature. Cependant cette méthode est peu exacte pour certains organes tels les poumons où les coefficients d'atténuation peuvent varier de 30% (ROBINSON, 1979). Une autre méthode consiste à utiliser les HU et de les transformer en coefficient d'atténuation (pour 511 keV) en multipliant ceux-ci par un facteur. Cette méthode fonctionne bien pour les tissus mous, l'air et l'eau mais moins bien pour les os. Étant donné que les os, par la présence du calcium, ont une probabilité plus élevée d'interaction photoélectrique, un facteur de multiplication différent est utilisé au-dessus de 0 HU, d'où la présence d'un point d'inflexion à la figure 2-25. L'image des coefficients d'atténuation est ensuite rapportée à une résolution d'image tel qu'utilisée en TEP en procédant à un lissage (KINAHAN, 1998). L'information TDM peut aussi être utilisée directement dans un algorithme de reconstruction itératif (LEAHY, 1991).

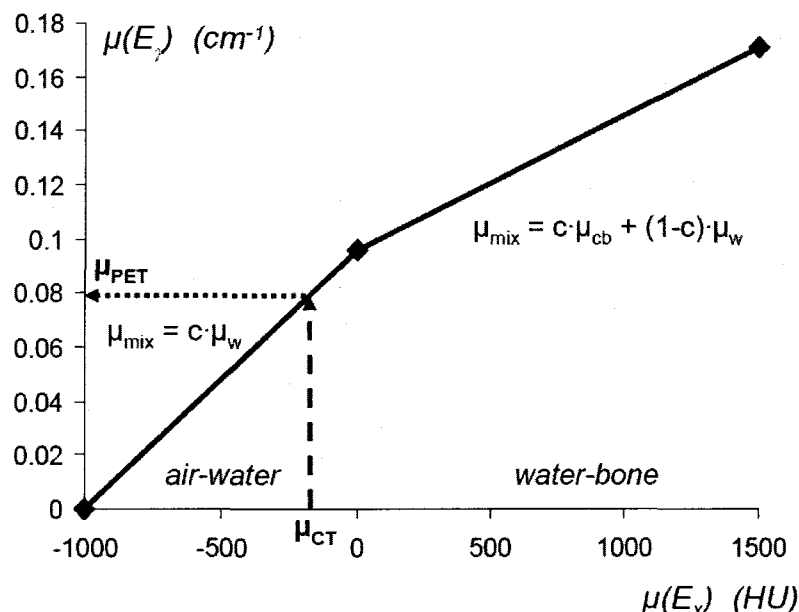


Figure 2-25 : Correction des coefficients d'atténuation linéaire pour la TEP à partir des coefficients obtenus en TDM (TOWNSEND¹, 2008).

Ceci complète la revue physique des principes de la TDM. Tout comme pour la section sur la TEP, il sera maintenant question de la résolution spatiale en TDM.

2.2.2 Résolution spatiale en TDM

La résolution spatiale en TDM peut être exprimée selon les différents facteurs la dégradant tels la dimension du détecteur, la dimension du point focal de la source à rayons-X, la géométrie utilisée, l'échantillonnage où l'espacement entre chaque ligne de réponse et le filtre de l'algorithme de reconstruction utilisé.

Il est possible de déterminer une équation exprimant la LDH tel qu'en TEP en considérant un objet ponctuel comme à la Figure 2-26.

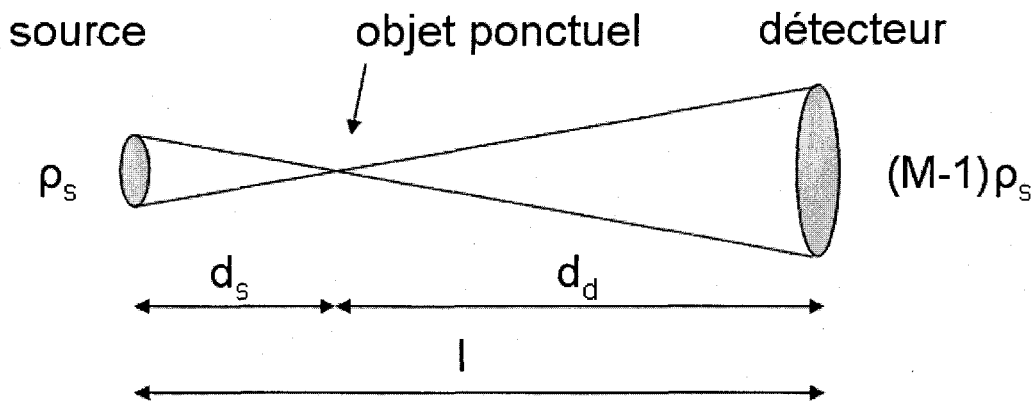


Figure 2-26 : Grandissement du point focal de la source sur le plan du détecteur.

La dimension de la source à rayon-X introduira une perte de résolution dans le plan du détecteur (considéré dans le cas présent comme étant parfait) proportionnelle au facteur de grandissement donné par :

$$M = \frac{l}{d_s} \quad (2.34)$$

avec

$$l = d_s + d_d \quad (2.35)$$

où d_s est la distance entre la source et l'objet et d_d est la distance entre le détecteur et l'objet. En rapportant cet agrandissement dans le plan de l'objet, la contribution de la dimension du point focal de la source à rayons-X est donc :

$$\sigma_s^2(x) = \left(\frac{\rho_s(l - d_s)}{l} \right)^2 \quad (2.36)$$

où ρ_s est la dimension du point focal de la source. De la même manière qu'à la Figure 2-26 il est possible de déterminer la contribution du détecteur et celle-ci est exprimée par l'équation suivante :

$$\sigma_d^2(x) = \left(\frac{\rho_d d_s}{l} \right)^2 \quad (2.37)$$

où ρ_d est la dimension du détecteur. La résolution spatiale totale est donc la somme quadratique de ces deux équations donnant ainsi :

$$\sigma^2(x) = \sigma_s^2 + \sigma_d^2 = \frac{\rho_s^2(l - d_s)^2 + \rho_d^2 d_s^2}{l^2} \quad (2.38)$$

Pour une dimension de source donnée, il existe un facteur d'agrandissement permettant d'obtenir une résolution spatiale optimale donnée par l'équation :

$$M = 1 + \frac{\rho_d^2}{\rho_s^2} \quad (2.39)$$

Cependant, il est préférable pour une acquisition complète que l'angle du faisceau de la source couvre l'objet en entier ce qui peut être difficilement réalisable pour une source ayant un point focal micrométrique.

Tout comme en TEP, il est possible d'exprimer la résolution spatiale en terme

fréquentiel. La FTM totale du système s'exprime comme (BARNES, 1979):

$$FTM_{sys}(f) = FTM_{foc}(f) \times FTM_{det}(f) \times FTM_{ech}(f) \times FTM_{alg}(f) \quad (2.40)$$

avec FTM_{foc} étant la contribution du point focal, FTM_{det} la contribution de la dimension du détecteur, FTM_{ech} la contribution de l'échantillonnage et FTM_{alg} la contribution de l'algorithme de reconstruction. La FTM_{foc} s'exprime comme :

$$FTM_{foc}(f) = \text{sinc}[\pi f a (M - 1) / M] \quad (2.41)$$

où a est la dimension effective du point focal de la source à rayons-X et M est le facteur d'agrandissement. La FTM_{det} s'exprime quant à elle comme :

$$FTM_{det}(f) = \text{sinc}[\pi f d / M] \quad (2.42)$$

où d est la dimension effective du détecteur. La FTM_{ech} s'exprime comme :

$$FTM_{ech}(f) = (\text{sinc}[\pi f e / M])^2 \quad (2.43)$$

où e est la fréquence d'échantillonnage spatiale. FTM_{alg} a été défini à l'équation 2-13 de la section 2.1.2. Donc, pour un système TDM ayant un point focal de 50 μm , une géométrie donnant un facteur d'agrandissement de 2 et un détecteur de 1 mm, la FTM du système aura l'allure décrite à la figure 2-27 en considérant un double échantillonnage et un filtre de reconstruction de type Shepp-Logan. On voit donc que la principale source de dégradation de la résolution est la dimension des détecteurs tandis que la dimension du point focal de la source à rayons-X dégrade très peu la résolution. Le tube peut donc être choisi avec un plus gros point focal ce qui est une contrainte en moins lors de la réalisation de l'appareil.

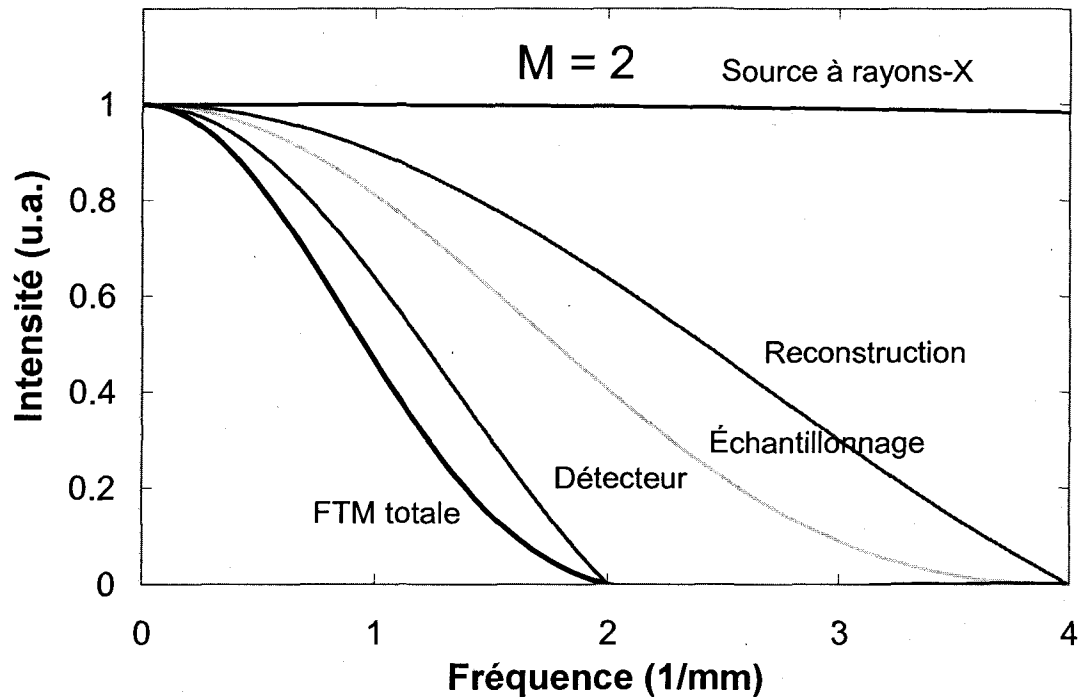


Figure 2-27 : FTM des différents éléments dégradant la résolution spatiale d'un appareil TDM ayant des détecteurs de 1 mm, une source ayant un point focal de 50 μm , un facteur d'agrandissement de 2 et utilisant un double échantillonnage ainsi qu'un algorithme de reconstruction de type Shepp-Logan.

La FDP obtenue en faisant la transformée de Fourier inverse est montrée à la Figure 2-28 et la LMH obtenue est de 0.51 mm alors que l'équation 2.36 donnait 0.50 mm. La petite différence peut être due à l'algorithme de reconstruction qui n'est pas tenu en compte dans l'équation 2.36.

2.2.3 TDM en mode intégration

Tous les scanners TDM commerciaux fonctionnent avec des détecteurs en mode intégration. Ce mode de lecture électronique intègre le courant produit par le détecteur et renvoi une moyenne pour chaque lecture. Le courant est intégré selon une certaine période de temps T exprimé par l'équation suivante :

$$I(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t i(t') dt' \quad (2.44)$$

La production du courant $I(t)$ est réalisée par un photodétecteur ayant lu préalablement la lumière produite par un scintillateur comme dans le cas de la TEP. La valeur de courant lue est ensuite transformée par un convertisseur analogique-numérique (CAN). Ce mode d'opération est habituellement utilisé lorsque le taux d'événements est très élevé, comme c'est le cas dans la détection de rayons-X.

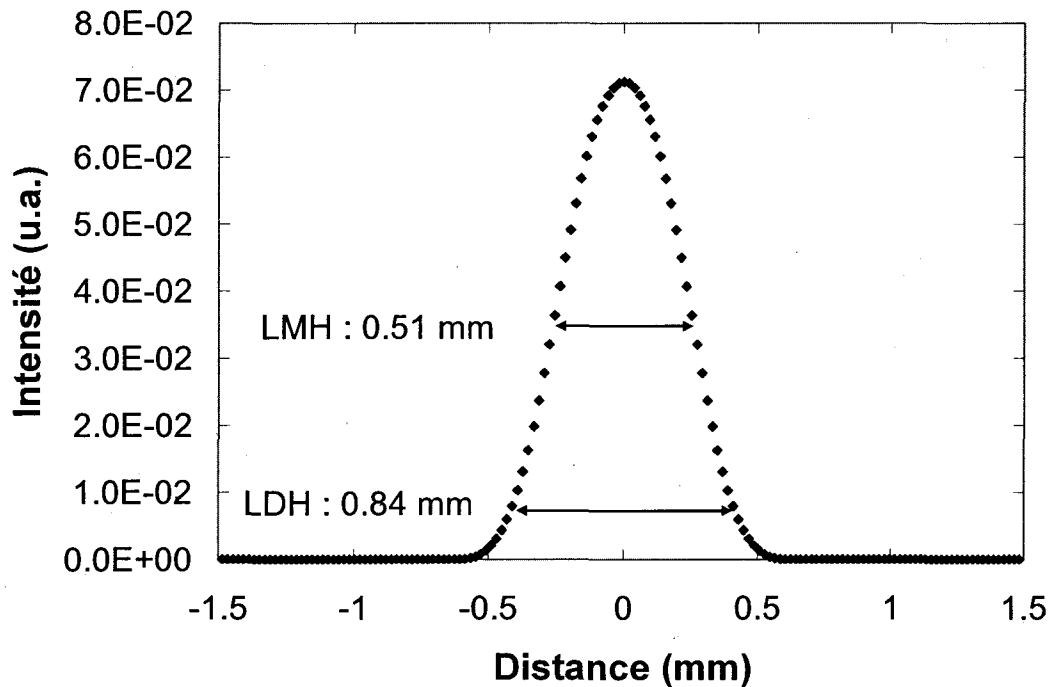


Figure 2-28 : FDP obtenue à partir de la FTM de la Figure 2-27.

Puisqu'une comparaison entre le mode intégration et le mode comptage sera réalisée dans le cadre de cette thèse, il est nécessaire de discuter des différentes sources de bruit en mode intégration. Il y a tout d'abord le processus d'émission de rayons-X qui est poissonien. La statistique de Poisson est caractérisée par une variance égale au nombre d'événements de telle sorte que le rapport signal sur bruit (SNR) de ce processus est décrit

comme :

$$SNR_{in} = \sqrt{N} \quad (2.45)$$

où l'on utilise 'in' afin de signifier que c'est le rapport signal sur bruit (SNR) à l'entrée du détecteur. Ce SNR sera par la suite détérioré par les sources de bruit du détecteur et de l'électronique.

Au niveau du détecteur, il existe plusieurs facteurs tel le facteur de Swank, mentionné par Swank dans une publication sur les scintillateurs (SWANK, 1974), résultant de la différence de photons émis dans le cristal pour une énergie donnée. En effet, tout comme pour les scintillateurs utilisés en TEP, la quantité de lumière produite lors de la détection d'un événement de même énergie est variable. Ceci aura pour effet de réduire le rapport signal sur bruit lu selon :

$$SNR_{out} = \sqrt{N\varepsilon I} \quad (2.46)$$

où ε est l'efficacité d'absorption du scintillateur variant selon l'énergie du rayon-X et est exprimée comme :

$$\varepsilon = 1 - e^{-\frac{\mu}{\rho}(E)t} \quad (2.47)$$

et I est le facteur de Swank exprimé comme :

$$I = (1 + \sigma_g^2 / \bar{g}^2)^{-1} \quad (2.48)$$

où \bar{g}^2 est le nombre moyen de photons émis lors de l'absorption de rayons-X et σ_g^2 est la variance de scintillation. Typiquement, I varie entre 0.6 et 0.9 pour la plupart des scintillateurs utilisés dans les détecteurs à rayons-X (MENK, 2004). Il est à noter que le

facteur de Swank varie selon l'énergie des rayons-X ainsi que selon la fréquence spatiale telle qu'expliquée dans un récent article (HAJDOK², 2008).

À cette efficacité de détection, il faut aussi ajouter un facteur tenant compte de l'efficacité géométrique du système. Cette valeur varie habituellement entre 0.8 et 0.9 (KALENDER, 2005) tout dépendant du type de détecteur et s'il y a présence ou non de collimateurs afin d'éliminer une partie des photons ayant diffusés dans le sujet.

Les autres facteurs contribuant au bruit sont le bruit électronique des photodétecteurs et l'électronique frontale. Ce bruit électronique peut être décomposé selon: a) le bruit intrinsèque du pixel de lecture σ_{pix} , b) le bruit causé par des fluctuations de la tension d'alimentation σ_{al} , c) le bruit provenant de l'amplificateur σ_{amp} , d) le bruit de numérisation des CAN σ_{CAN} (SIEWERDSEN, 1997). Puisque le bruit de chacune de ces composantes est statistiquement indépendant, il est possible d'additionner chacune des variances en quadrature de telle sorte que le bruit à ajouter à l'éq. 2.31 est

$$\sigma_{add}^2 = \sigma_{pix}^2 + \sigma_{al}^2 + \sigma_{amp}^2 + \sigma_{CAN}^2 \quad (2.49)$$

Puisque tous ces termes sont difficilement accessibles dans la littérature pour les détecteurs les plus récents, lors de la comparaison avec le système de comptage, les valeurs de DQE (rendement quantique de détection) expérimentale publiées dans la littérature récente et définie à la fréquence zéro seront plutôt utilisées:

$$DQE = \frac{SNR_{out}^2}{SNR_{in}^2} \quad (2.50)$$

Pour un système à intégration, la DQE augmente en fonction de la dose administrée étant donné que pour un haut flux de photons, le bruit électronique est moins

dominant par rapport aux autres termes entrant en jeu tel le nombre de photons détectés (Figure 2-29).

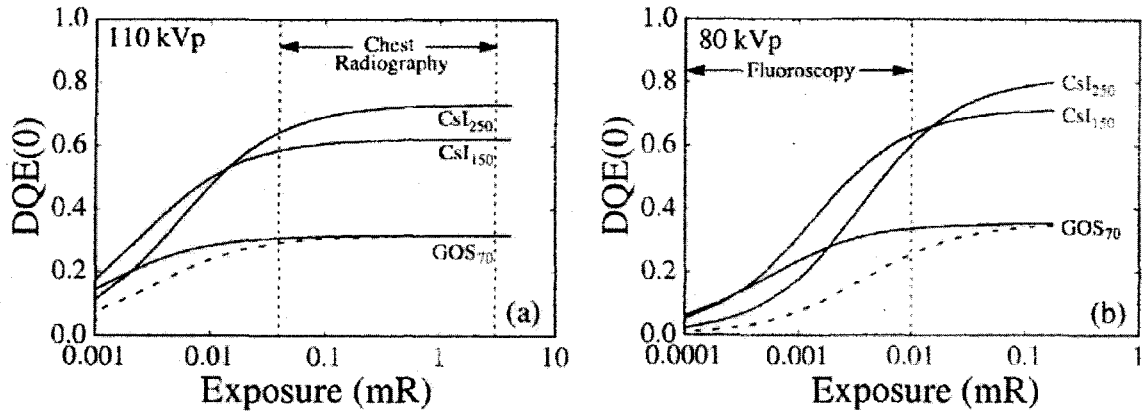


Figure 2-29 : DQE(0) en fonction de la dose administrée pour deux types d'examens différents et différents scintillateurs utilisés en radiographie (SIEWERDSEN, 1997).

2.2.4 TDM en mode comptage

Contrairement au mode intégration, le mode comptage permet d'obtenir l'amplitude du signal et le temps d'arrivée de chaque événement. La nature du signal lu dépend en grande partie de l'électronique frontale et dans ce cas-ci du préamplificateur.

Pour les systèmes fonctionnant en mode comptage, il est possible de faire de la TDM en mettant un seuil en énergie au-dessus du niveau du bruit électronique et en considérant chaque événement détecté au-dessus de ce seuil comme étant un compte pour ensuite appliquer l'éq.2.28.

Un tel système, utilisant un seuil en énergie, permet le rejet du bruit électronique et est alors défini comme étant limité quantiquement. Le système est ainsi nommé puisque seul le bruit statistique dû à l'émission des photons contribue au bruit du système. Les systèmes en mode comptage peuvent permettre l'élimination de certains photons ayant diffusé préalablement dans le patient ou dans tout autre objet situé dans le champ

d'émission des rayons-X si les détecteurs ont une résolution en énergie suffisante. Il est également possible d'utiliser plusieurs seuils et faire de l'imagerie par soustraction en utilisant des spectres de rayons-X ayant différentes énergies moyennes (LEHMANN, 1981) (ALVAREZ, 1976).

Enfin, il est également possible avec ce type de système de mieux traiter l'information statistique en pondérant l'énergie de chaque photon détecté. Ce traitement permettrait d'améliorer le rapport signal sur bruit dans l'image reconstruite. Ceci est basé sur le fait que le coefficient d'atténuation linéaire est dépendant de l'énergie en E^{-3} (eq. 2.30). Cette équation indique que la probabilité statistique d'interaction est plus grande pour les photons de faible énergie leur donnant ainsi un poids statistique plus important lors de leur détection. Il serait donc préférable de pondérer chaque événement détecté par un facteur tenant compte de l'énergie de l'événement en E^{-3} . Cette dépendance est illustrée à la Figure 2-30, avec les dépendances des modes d'intégration et de comptage simple (sans pondération).

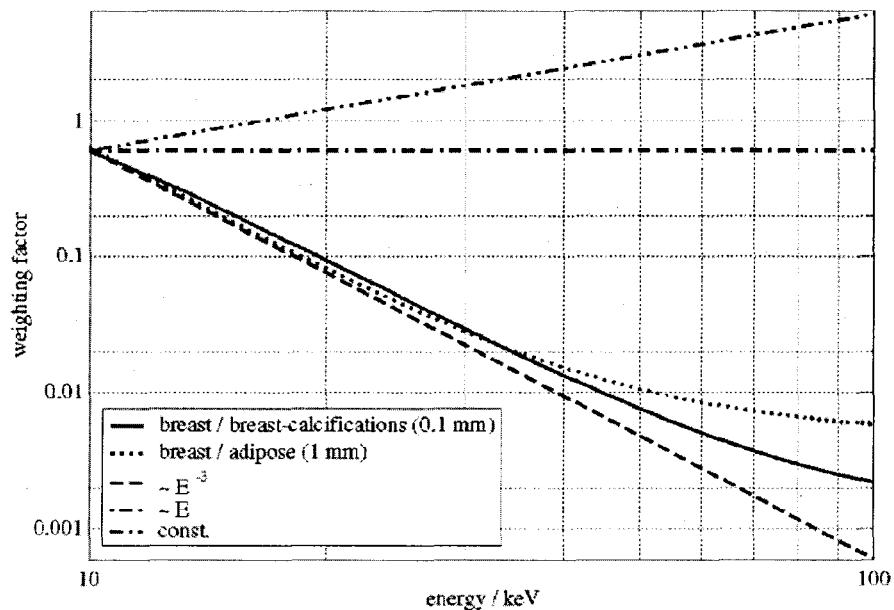


Figure 2-30 : Poids statistique pour un système d'intégration, de comptage simple et de comptage avec une pondération en énergie selon E^{-3} (GIERSCH, 2004).

La réponse idéale d'un détecteur à rayons-X serait donc de produire un signal proportionnel en E^3 . Or elle est plutôt directement proportionnelle à l'énergie déposée dans un système à intégration. Les systèmes de comptage simple sont donc considérés comme étant d'au moins un ordre de grandeur plus fidèle aux phénomènes physiques sous-jacents. Cette valeur peut atteindre 4 ordres de grandeur en énergie en faisant un traitement approprié de l'énergie lue lors de la détection pour améliorer le rapport signal sur bruit (CAHN, 1999). Mais dans un tel cas, une attention particulière doit être apportée à la résolution en énergie du détecteur puisque rares sont les détecteurs ayant une résolution en énergie suffisante pour permettre cette pondération de façon suffisamment précise.

Puisque le préamplificateur met en forme le signal sur une certaine période de temps, il existe un délai temporel pour lequel on ne peut déterminer s'il y a eu un ou plusieurs événements détectés, que l'on appelle le temps mort. La présence du temps mort mène à l'empilement des signaux et cause une mauvaise détermination du nombre réel d'événements ce qui aura pour effet de modifier le rapport signal sur bruit et la statistique de Poisson.

Il existe deux types de temps mort, le temps mort paralysable et le temps mort non paralysable (KNOLL, 2000). Le temps mort paralysable est caractérisé par le fait que lorsqu'un deuxième événement survient alors que le système traite déjà un premier événement, le temps mort est allongé lors de la deuxième détection. Le temps mort non paralysable ne sera pas affecté par la présence du deuxième événement lorsqu'il y aura traitement du premier événement. Un schéma expliquant les deux types de temps mort est illustré à la Figure 2-31.

Pour le modèle non-paralysable, le nombre d'événements détectés m est défini par l'équation suivante :

$$m = \frac{n}{1 + n\tau} \quad (2.51)$$

où n est le vrai nombre d'événements interagissant dans le détecteur et τ est le temps mort. Dans le cas du modèle paralysable, le nombre d'événements détectés s'exprime comme :

$$m = ne^{-n\tau} \quad (2.52)$$

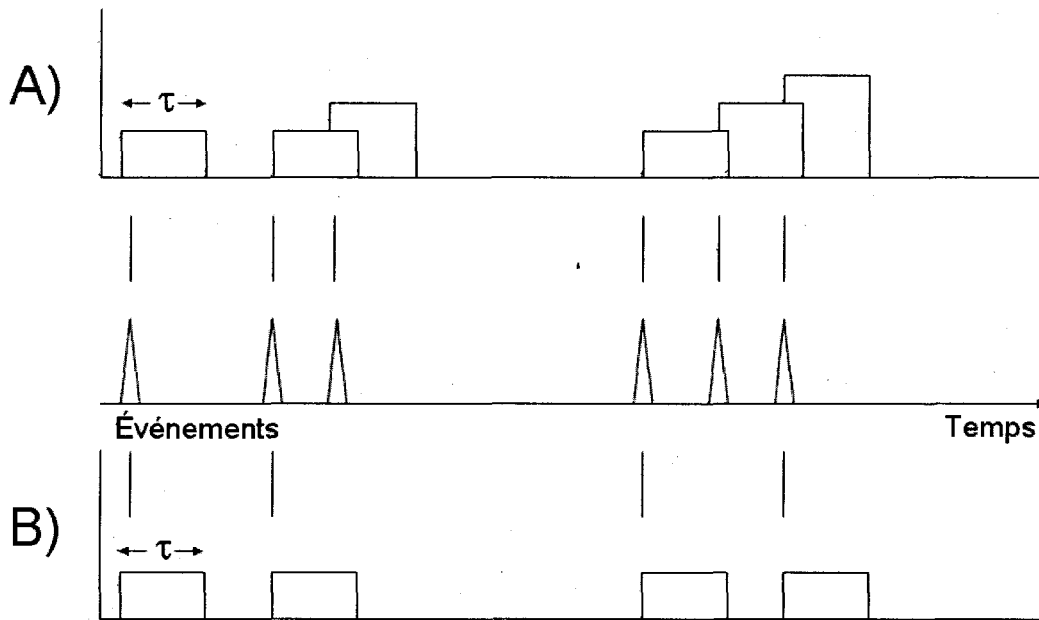


Figure 2-31 : Schéma illustrant les deux types de temps mort. Le temps mort paralysable en A) et le temps mort non-paralysable en B) (KNOLL, 2000).

Le graphique suivant illustre le nombre d'événements détectés en fonction du nombre d'événements réels interagissant dans le détecteur pour les deux modèles et ayant un temps mort de 100 ns (Figure 2-32).

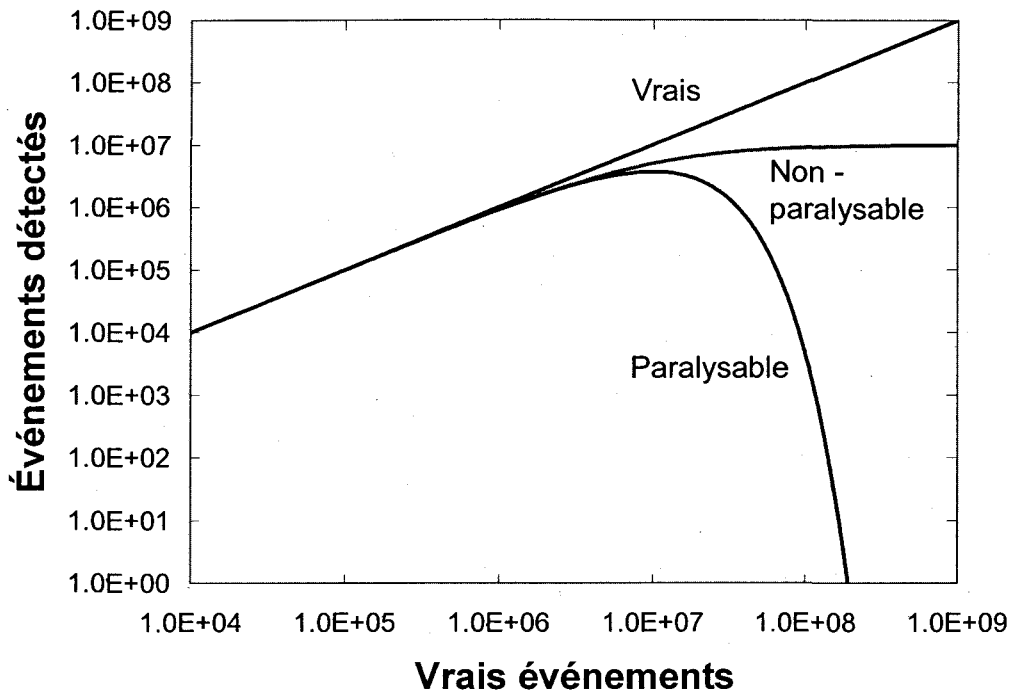


Figure 2-32 : Nombre d'événements détectés en fonction du vrai nombre d'événements pour le modèle paralysable et non-paralysable avec un temps mort de 100 ns.

En appliquant simplement la statistique de Poisson sur le nombre d'événements détectés \sqrt{m} , la déviation par rapport à la vraie statistique de Poisson est illustrée à la Figure 2-33. Pour un temps mort de 100 ns, si le taux de comptage est de 10^6 cps, le système déviara de la véritable statistique de Poisson d'environ 5 %. Le temps mort du système et le taux de comptage auquel le système performera aura donc une incidence sur le rapport signal sur bruit à la sortie du détecteur ce qui dégradera la DQE. Il sera important de caractériser le temps mort du système afin de limiter le taux de comptage de manière appropriée. Ceci imposera une limite sur le temps de réalisation d'un scan complet.

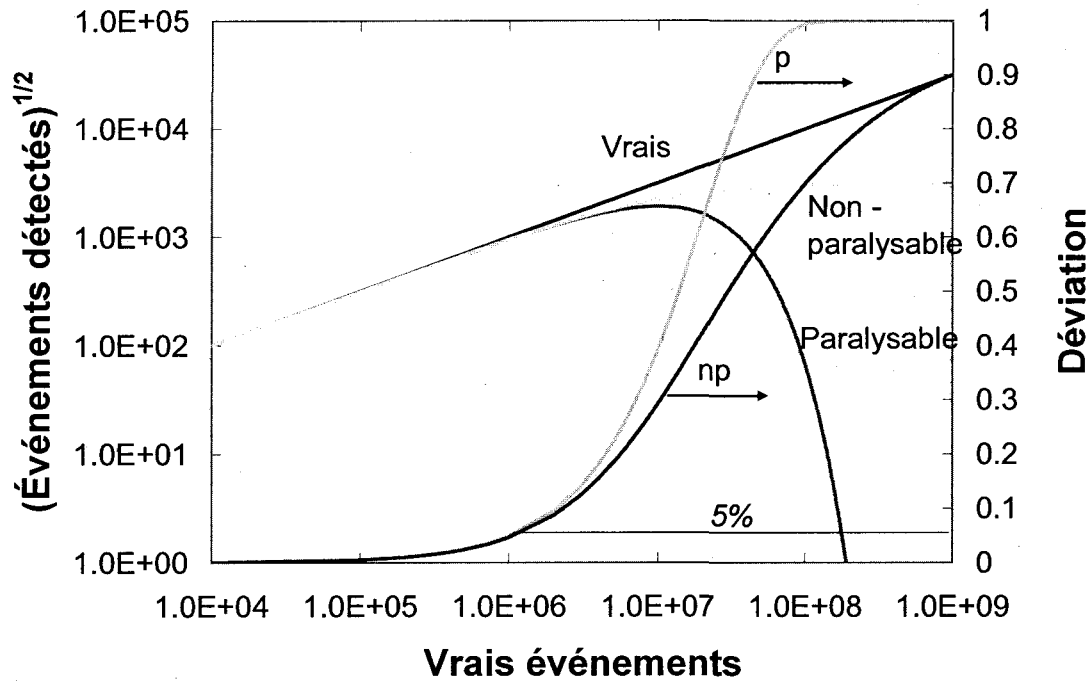


Figure 2-33 : Déviation de la statistique de Poisson pour le modèle paralysable (p) et non-paralysable (np) en fonction du nombre de vrais événements avec un temps mort de 100 ns.

Donc la DQE pour un système paralysable sera :

$$DQE(f = 0) = \varepsilon e^{-n\tau} \quad (2.53)$$

où ε est l'efficacité quantique. Pour un système non-paralysable, la DQE sera exprimée par :

$$DQE(f = 0) = \frac{\varepsilon}{1 + n\tau} \quad (2.54)$$

Pour un système paralysable, tel qu'un détecteur avec un préamplificateur par exemple, voici comment la DQE se comporterait si le système avait une efficacité quantique de 1 (ce qui ne serait jamais le cas puisqu'il faut aussi considérer l'efficacité géométrique) pour différentes valeurs de temps mort (Figure 2-34).

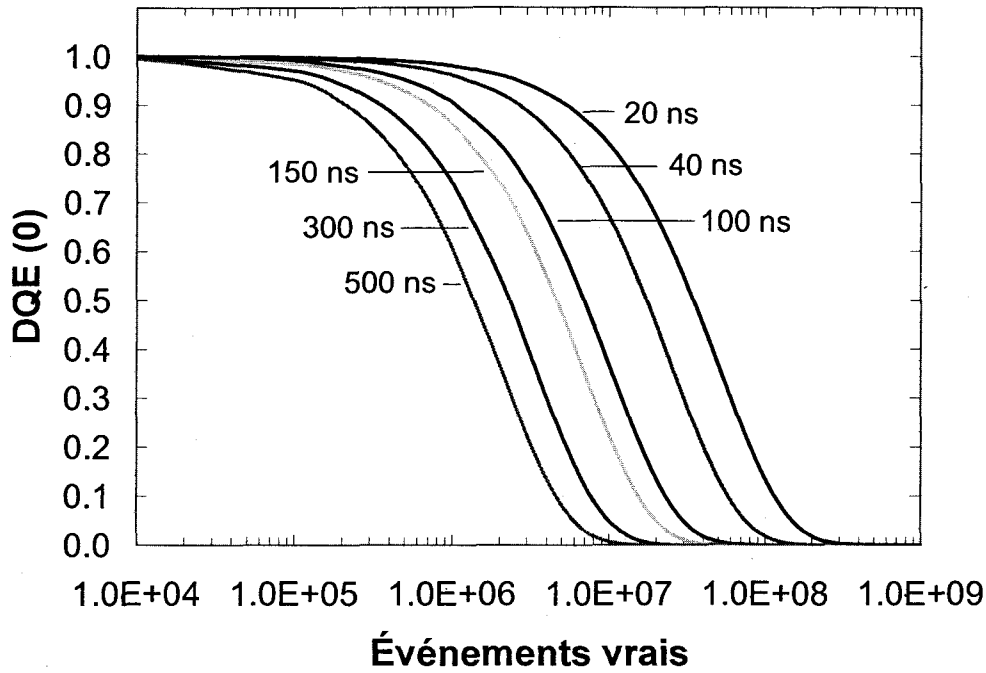


Figure 2-34 : DQE(0) pour un système de comptage paralysable ayant différentes valeurs de temps morts.

Beaucoup d'emphasis a été apportée dans cette dernière section sur le temps mort, ceci est nécessaire afin de bien comprendre les enjeux dans le mode comptage de photons qui limiteront de manière significative les performances du système TEP/TDM fonctionnant avec une électronique unique en mode comptage de photons.

2.2.5 Qualité d'image en TDM

Pour une image TDM uniforme reconstruite par l'algorithme de reconstruction par rétroprojection filtré (FBP ou 'filtered back-projection'), la variance du coefficient d'atténuation linéaire d'un pixel au centre de la région s'exprime comme (GORE, 1978) :

$$\text{var}\{\mu(x, y)\} = \frac{\pi^2}{12mN\delta^2} \quad (2.55)$$

où m est le nombre de projections obtenues, N est le nombre de photons détectés pour une projection et δ est l'intervalle d'échantillonnage. Le nombre de photons détectés s'exprime quant à lui comme :

$$N = \frac{N_0 IT \delta M A e^{-\mu d} \varepsilon}{m L} \quad (2.56)$$

où N_0 est le flux de photons par unité de courant par mm^2 dans le plan du détecteur sans qu'il n'y ait d'objet, I est le courant du tube, T est le temps d'exposition par projection, M est le nombre de détecteurs irradiés pour une projection, A est la largeur de la surface irradiée, μ est le coefficient d'atténuation linéaire de l'objet, d est le diamètre de l'objet, ε est l'efficacité de détection du détecteur et L est le nombre de trajectoires par projection.

À partir de l'éq. 2.53 et 2.54, il est possible d'établir certaines relations fortes utiles reliant la dose à la résolution spatiale et à la qualité de l'image en termes de la déviation standard. En effet, le facteur $N_0 IT$ est relié directement à la quantité de photons utilisés pour une projection et donc à la dose absorbée pour l'obtention de l'image. Le facteur $\delta M A / m L$ est quant à lui proportionnel au carré de la résolution spatiale qu'il est possible d'obtenir. Le facteur $e^{-\mu d}$ est un facteur de transmission des photons à travers le sujet. Il est alors possible de formuler la relation de proportionnalité suivante

$$\sigma \propto \frac{1}{\Delta x^2 \sqrt{D}} \quad (2.57)$$

où Δx est la taille du pixel reconstruit et D est la dose. Cette formule permet d'établir que le bruit de l'image reconstruite diminuera comme l'augmentation de la racine carrée de la dose ou comme l'augmentation de la résolution spatiale au carré. À partir de cette formule il est possible d'établir que

$$\Delta x \propto \frac{1}{D^{1/4}} \quad (2.58)$$

Donc, si la résolution spatiale du système doit être améliorée d'un facteur 2, la dose devra être augmentée d'un facteur pour garder une même déviation standard dans l'image.

Ford reprend ce même développement et y ajoute un facteur supplémentaire afin de tenir compte de toutes sources de bruit indépendantes de la statistique des photons, tel le bruit électronique du système de détection (FORD, 2003).

Dans ce même article, l'auteur définit un coefficient de variation (COV) des valeurs reconstruites dans l'image comme

$$COV = \sigma / \mu \quad (2.59)$$

où σ est le bruit d'une région d'intérêt et μ est la valeur du coefficient d'atténuation reconstruit. L'auteur affirme par la suite qu'un COV d'une valeur de 1% est nécessaire afin d'obtenir une image de qualité diagnostique. Cette valeur signifie qu'il est possible de distinguer des tissus ayant des coefficients d'atténuation différents de moins de 1% ou 10 HU, tels les tissus mous et les tissus adipeux, tout dépendant de l'énergie des photons utilisés.

2.3 La dose

L'interaction des photons au niveau de la matière biologique provoque l'ionisation d'atomes, ce qui aura pour effet d'émettre des électrons qui à leur tour ioniseront les atomes de la matière environnante. L'interaction de ces électrons avec les tissus peut détruire les liens chimiques de certaines molécules, dont l'ADN, menant ainsi à la mort de cellules dans la zone irradiée ou à des modifications génétiques pouvant mener au

développement d'un cancer. Pour cette raison, l'exposition doit être minimisée autant que possible lors d'une session d'imagerie utilisant des radiations ionisantes.

La dose est définie comme

$$D = \psi \frac{\mu}{\rho} \bar{E}_{ab} \quad (2.60)$$

où ψ est le flux de photons au point où la dose est calculée, μ est le coefficient d'absorption variant selon l'énergie des photons incidents, ρ est la densité du matériau et \bar{E}_{ab} est l'énergie moyenne des photons incidents. La dose (J/kg) est donc l'énergie absorbée par unité de masse en un point.

Il est également possible de voir le terme dose d'exposition exprimé en Roentgen, souvent (R/min) à une certaine distance de l'appareil. Il s'agit en fait de la dose de rayonnement ambiant dans l'air. Puisque les êtres vivants sont constitués de tissus biologiques, cette valeur doit être convertie selon la relation suivante 1 Roentgen = 0.00873 J/kg. Cette relation provient du fait que l'énergie moyenne pour créer une paire d'ions dans l'air est de 33.85 eV et qu'un Roentgen est égal à 2.58×10^{-4} C/kg. Dépendamment de la composition des tissus et de l'énergie des photons, cette valeur peut varier entre 0.87 Gy/R et 0.97 Gy/R.

La dose est parfois exprimée sous forme de dose équivalente ou dose biologique. Il s'agit d'une expression tenant compte de l'efficacité biologique relative des divers types de radiation et de la sensibilité des différents organes. Cette définition de la dose est exprimée en Sievert.

Lors d'une étude métabolique, il est important de perturber le moins possible la

physiologie de l'animal. Or, il s'avère que l'utilisation de la TDM conventionnelle chez les petits animaux ne permet habituellement pas de faire de suivi prolongé puisque la dose absorbée lors d'une seule étude est trop élevée. Beaucoup d'information a été publiée à ce sujet lors des dernières années (LAFOREST, 2004) (TASCHEREAU, 2007) (BOONE, 2004), et des chercheurs du domaine recommandent de diminuer la dose lors de tels examens sous les 10 cGy (LIANG, 2007). Sans oublier que l'acquisition TEP apportera sa part de radiation ionisante nocive pour le petit animal (entre 6 cGy et 90 cGy) pour un examen normal avec du ^{18}F (FUNK, 2004). Une dose si élevée entre en contradiction avec la plupart des projets de recherche utilisant la TEP où les conclusions de l'expérience nécessitent de faire des études avec suivi sur un même animal.

L'effet du rayonnement sur les souris peut être qualifié par le paramètre LD50/30, la dose nécessaire pour tuer 50 % d'un groupe de souris sous étude dans les 30 jours suivants la première irradiation, qui se situe à environ 500 cGy (KOHN, 1956). Cette valeur peut être encore plus faible pour les sujets malades ou ayant des immunodéficiences. Raaphorst *et al.* ont publié qu'une dose aussi faible que 1 cGy peut induire des effets thérapeutiques sur certaines cellules cancéreuses, pouvant ainsi fausser les résultats de certains protocoles de recherche (RAAPHORST, 1999). Afin de réaliser des études multimodales TEP/TDM faisant appel à l'utilisation de rayons-X dans un contexte d'imagerie moléculaire, il serait préférable de réduire la dose absorbée par le sujet en deçà de 1 cGy par examen. Ainsi, il sera possible de faire le suivi sur un même animal lors de séances d'imagerie répétées.

Ce chapitre avait pour but de présenter la TEP et la TDM dans son ensemble afin de comprendre l'implication de chacune des composantes d'un système TEP/TDM unique

et les étapes menant à l'obtention d'une image. Les différentes notions pour caractériser un système ou une image TDM ont aussi été présentées. Le prochain chapitre portera sur la méthode et le matériel utilisé pour obtenir des images TEP/TDM.

Chapitre 3 – Matériels et Méthodes

Suite à la théorie présentée dans le dernier chapitre, il est ici question du matériel et de la méthode utilisée pour obtenir des images TEP et TDM. Un bref survol du TEP/TDM commun sera d'abord effectué en présentant le détecteur et l'électronique LabPET™. Il sera ensuite question des algorithmes numériques permettant le comptage des photons en mode TDM puis du choix des algorithmes de reconstruction utilisés. Le simulateur TEP/TDM et les différentes expérimentations effectuées dans le but de caractériser le système et d'obtenir des images TEP/TDM seront ensuite présentés. Le détecteur LabPET II sera ensuite présenté ainsi que son électronique afin d'en évaluer les performances.

3.1 Survol du TEP/TDM commun

La chaîne de détection d'un appareil TEP, comme il a été vu dans le chapitre 2, est habituellement composée des éléments suivants : un module de détection, une électronique analogique frontale et un engin permettant le traitement des signaux afin d'identifier les coïncidences (Figure 3-1).

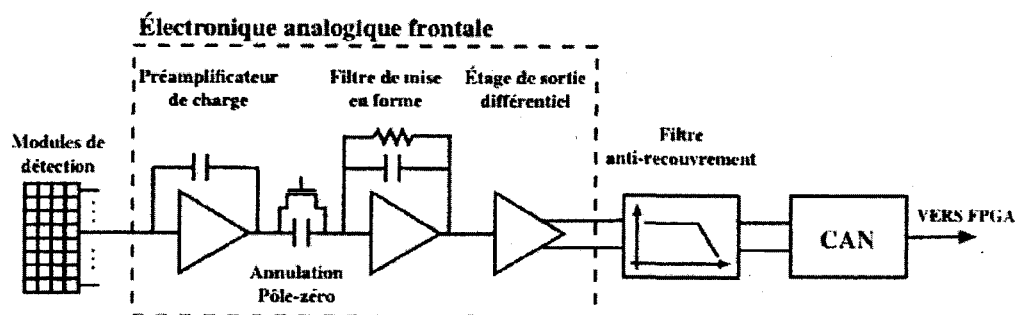


Figure 3-1 : Schéma simplifié de l'électronique du LabPET™ incluant le module de détection et l'électronique analogique frontale (ROBERT, 2005).

Les détecteurs TEP conventionnels sont habituellement composés d'un scintillateur inorganique couplé à un photodétecteur. Le scintillateur se doit d'avoir un pouvoir d'arrêt élevé afin de convertir efficacement les photons de haute énergie, un haut rendement lumineux et un temps de scintillation court. Le cristal d'orthosilicate de lutécium et d'yttrium dopé au cérium LYSO répond à ces critères, ce qui donnera à l'appareil TEP une bonne sensibilité et une bonne résolution temporelle. Un détecteur à base de LYSO :Ce peut être utilisé comme détecteur TDM s'il est bien conçu, c'est-à-dire, en prenant soin de maximiser la collecte de lumière lors du polissage, emballage et couplage du scintillateur au photodétecteur (PEPIN¹, 2007). En effet, il devient alors possible de détecter des photons de 60 keV, soit un ordre de grandeur moins élevé que les photons détectés en TEP (511 keV) avec un rapport signal sur bruit convenable (BÉRARD, 2005) (NASSALSKI, 2007). De plus, ce scintillateur ne présente pas de plan de clivage important, ce qui fait en sorte qu'il peut être facilement taillé en pièces de petites dimensions. L'un des problèmes pour l'utilisation de ce scintillateur en TDM est la réminiscence lumineuse et la présence de lutécium radioactif dans le cristal LYSO (¹⁷⁶Lu) (ROGERS, 2000). Un rendement lumineux plus élevé est aussi préférable puisque le photodétecteur et l'électronique frontale introduisent du bruit électronique lors de la lecture du signal.

Les tubes photomultiplicateurs sont présents dans la plupart des systèmes TEP. Cependant, tel que vu précédemment à la section 2.1.2, le partage de charges lors de la lecture du signal fait en sorte que la résolution spatiale se dégrade. De plus, puisque ces tubes ont une grande surface ($>1 \text{ cm}^2$), l'empilement des signaux, conséquence directe du temps mort, est plus probable et limitera le taux de comptage tout particulièrement en

mode TDM. Pour ces différentes raisons, il est préférable d'utiliser une PDA comme photodétecteur avec une lecture individuelle sur chaque canal. Cependant, la hausse du nombre de canaux électroniques est une option plus dispendieuse, mais nécessaire pour la réalisation de ce projet.

Un détecteur de radiation peut être opéré dans 2 modes électroniques distincts, le mode intégration et le mode comptage. Le mode intégration est habituellement préféré en TDM à cause du haut flux de photons. Cependant, il ne serait pas avantageux d'utiliser ce mode de lecture dans le cas présent étant donné que le LYSO a une importante réminiscence lumineuse, ce qui créerait une valeur de charges résiduelles lors de l'obtention de la projection suivante. Les artéfacts résultant de ce problème se nomment artéfacts de fantômes (ghosting effect) (ZHAO, 2005) et sont présents pour certains détecteurs utilisés en radiographie. Un autre problème est la radioactivité naturelle du lutécium (^{176}Lu), émettant un rayon β d'une énergie moyenne de 420 keV et trois gammas de 307 keV, 202 keV et 88 keV, qui donne environ 300 coups/s/cm³ de cristal (DORENBOS, 1994). Une façon d'éliminer ou de limiter ces problèmes est d'opérer le détecteur en mode comptage de photons, exploré pour un appareil combiné SPECT/CT par Hasegawa à l'University of California at San Francisco (UCSF) en 1991 (HASEGAWA, 1991). Lorsque l'électronique fonctionne en mode comptage de photons, chaque photon ayant une énergie supérieure à un certain seuil est compté comme un événement. Même si certains photons issus de la désintégration du ^{176}Lu sont comptés, ils sont négligeables devant le haut flux de rayons-X (> 100 kcps). Un désavantage du comptage de photons est que celui-ci est limité par le temps de décroissance du LYSO (40 ns) et le temps de mise en forme du préamplificateur de charges.

Comme il a été vu à la section précédente 2.2.4, le mode comptage de photons en TDM a le potentiel de réduire significativement la dose administrée au patient pour l'obtention d'une coupe tomographique, tout en obtenant un niveau de contraste comparable au mode intégration où toutes les énergies sont intégrées (GIERSCH, 2004). Il existe plusieurs avantages au comptage de photons. Il permet de compter à bas taux tout en minimisant le bruit de basse fréquence tels le bruit électronique et la réminiscence du scintillateur. Le facteur de Swank n'est plus une contribution inhérente au bruit du système, l'utilisation d'un seuil permet d'éliminer les photons diffusés par effet Compton qui ont une faible énergie et tous les photons ont un poids équivalent. Les avantages nommés ci-haut semblent donner de meilleures images et des résultats quantitatifs tout en utilisant une plus faible dose (GIERSCH, 2005).

Le problème majeur du comptage de photons est la capacité limitée de l'électronique de compter à haut taux (HASEGAWA, 1991) et la limite imposée par le temps de décroissance du scintillateur. Comme il a été mentionné dans la section 2.2.4, la figure de mérite définissant la performance d'un détecteur de rayons-X, soit la DQE, devient plus faible à mesure que le taux de comptage est élevé (eq. 2.53 et 2.54). Cependant, l'imagerie TDM pour petits animaux n'a pas besoin d'être excessivement rapide puisque l'animal est sous anesthésie. Le taux de comptage peut donc être réduit en limitant le courant du tube à rayons-X ou en filtrant le flux de photons adéquatement en mettant un matériel absorbant tel le cuivre à la sortie. De plus, il n'est pas nécessaire d'obtenir les images aussi rapidement qu'avec un TDM fonctionnant en mode intégration puisque l'utilisation d'un seuil de comptage élimine l'intégration du bruit électronique sur de longues séquences. Le temps d'acquisition peut donc être déterminé par l'utilisateur pour

le type d'acquisition nécessitant un niveau donné de contraste ou une qualité d'image donnée. Un examen TDM lent peut être affecté par les mouvements physiologiques normaux de l'animal, mais avec l'électronique en mode comptage, il est concevable de faire une synchronisation des séquences d'acquisition avec les processus physiologiques tels la respiration ou le battement cardiaque.

À cause de son potentiel pour l'imagerie TEP/TDM, le détecteur et l'électronique LabPET™ ont d'abord été utilisés afin d'obtenir des images TDM en mode comptage de photons. Celles-ci ont par la suite été fusionnées avec des images TEP. Un simulateur TEP/TDM a été fabriqué afin de valider ce concept. Dans les prochaines sections, l'électronique et le détecteur LabPET™ seront présentés ainsi que les différentes étapes conduisant à des images tomographiques.

3.2 Le détecteur LabPET™

Le module de détection LabPET™ a été élaboré pour la compagnie Avancement Moléculaire en Imagerie (AMI) inc., maintenant Gamma Medica-Ideas Canada (Sherbrooke, Québec, Canada) qui commercialise le scanner pour petits animaux LabPET™. Le module LabPET™ est fabriqué à l'aide de quatre PDA individuellement couplés à un assemblage *phoswich* de LYSO (5% Y) et de LGSO (80% Gd). Les cristaux ont une dimension de $2 \times 2 \times \sim 12 \text{ mm}^3$, le LGSO étant plus long puisqu'il a un pouvoir d'arrêt plus faible que le LYSO. Les cristaux possèdent un plan incliné de telle sorte que l'assemblage *phoswich* LYSO/LGSO mesure $2.000 \pm 0.051 \times 4.883 \pm 0.127 \text{ mm}^2$ et permet de maximiser la collecte de lumière (Figure 3-2). La photodiode à avalanche

mesure quant à elle $1.8 \times 4.4 \text{ mm}^2$, mais présente une surface active de $1.1 \times 3.6 \text{ mm}^2$, la zone inactive en bordure devant être d'une largeur de $\sim 350 \text{ }\mu\text{m}$ afin d'accommoder un anneau de garde permettant d'isoler le champ électrique intense présent à la jonction de la photodiode avalanche. La fraction de couplage de l'assemblage (c'est-à-dire le rapport entre la surface active de la photodiode avalanche et la superficie de l'assemblage cristallin) est de 40.5%, ce qui est plutôt faible tandis que la fraction d'emballage des scintillateurs à l'intérieur des modules LabPET™ est d'environ 65%. Les assemblages *phoswich* de cristaux sont emballés manuellement dans du papier d'argent afin de favoriser la réflexion de la lumière jusqu'à la surface de la PDA. Notons que l'assemblage *phoswich* est utilisé dans ce cas-ci afin de réduire d'un facteur 2 le nombre de canaux électroniques nécessaire à la lecture du signal. L'identification du cristal où s'est produite l'interaction est basée sur des algorithmes avancés de traitement de signal utilisant le procédé ARMAX (Autoregressive moving average model with exogenous inputs model) (MICHAUD, 2004) (LEROUX, 2004). Le boîtier du détecteur est fabriqué d'un alliage de Nickel-Cobalt-Fer se nommant Kovar (Tableau 3-1) ayant une densité d'environ 8.36 g/cm^3 . La fenêtre d'entrée possède une épaisseur de 0.76 mm ce qui aura pour effet d'atténuer significativement les rayons-X de faible énergie (Figure 3-3).

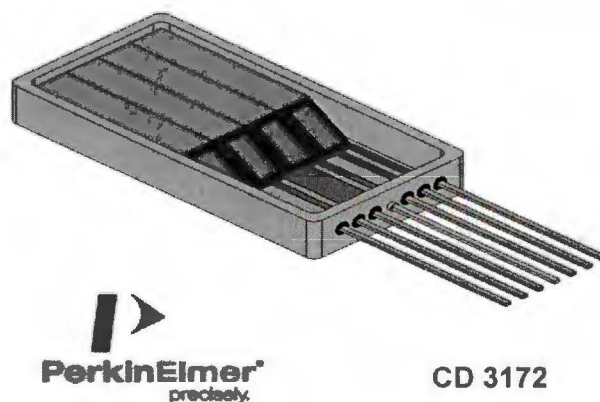


Figure 3-2 : Schéma du détecteur LabPET™.

Tableau 3-1 : Composition du Kovar

	Fe	Ni	Co	C	Si	Mn
Quantité (%)	balance	29	17	0.01	0.2	0.3

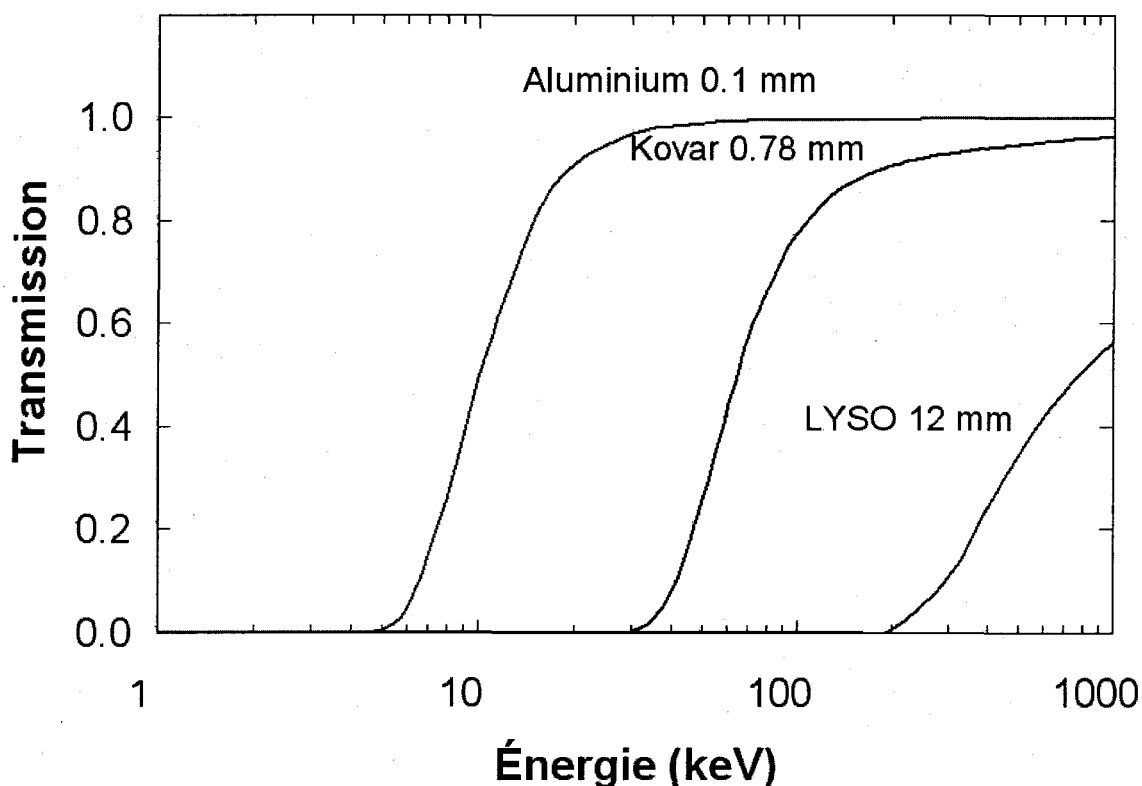


Figure 3-3 : Transmission pour le Kovar, l'aluminium et le LYSO en fonction de l'énergie des photons incidents pour une épaisseur de matériel donnée.

Puisque le Kovar atténue significativement les rayons-X pour les expériences TDM (jusqu'à 50% à 60 keV et 90% à 40 keV), PerkinElmer a produit une version spéciale du module LabPET™ en coupant l'épaisse fenêtre d'entrée de Kovar pour la remplacer par une mince feuille d'aluminium d'une centaine de microns (Figure 3-4). Cette mince fenêtre atténue les photons de 60 keV et 40 keV de 0.5% et 2% seulement (Figure 3-3). Proteus Inc. (Chagrin Falls, Etats-Unis) a quant à lui produit des blocs de scintillateurs LYSO ayant la géométrie requise pour être assemblée dans le module

LabPET™ ($2 \times 4 \times \sim 12 \text{ mm}^3$) et ayant comme réflecteur du papier 3M VM2000 (3M PRODUCT INFORMATION DATA SHEET, 2001). Le réflecteur est collé directement sur le cristal, facilitant ainsi les procédés de fabrication puisqu'un emballage manuel du papier réflecteur n'est plus requis. Un seul cristal a été utilisé puisque la présence de deux cristaux ayant des rendements lumineux très différents compliquait la procédure de calibration en TDM. En effet, puisque les gains des détecteurs étaient très différents, cela menait à des artefacts en anneau dans les images TDM reconstruites.

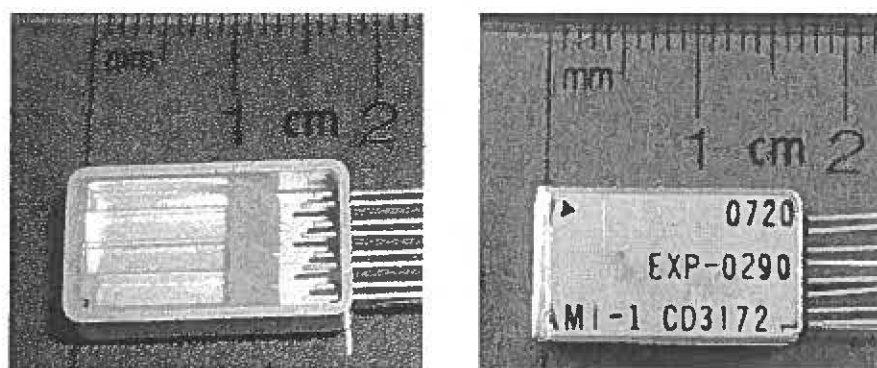


Figure 3-4 : Module LabPET™ ouvert montrant l'épaisseur du boîtier (à gauche). Module LabPET™ modifié avec une mince fenêtre en aluminium (face gauche) afin de faciliter la transmission des rayons-X jusqu'au cristal LYSO (à droite).

Puisque la présence de la fenêtre affecte l'efficacité de détection quantique, il est pertinent de présenter l'efficacité d'atténuation du LYSO pour les rayons-X et les photons de 511 keV (Figure 3-3). Pour des cristaux de 12 mm, les rayons-X sont convertis à $> 99.99 \%$ ce qui en fait un détecteur parfait pour le mode comptage. Cette donnée ainsi que l'atténuation de la fenêtre d'entrée permettra d'évaluer l'efficacité du détecteur lors de l'analyse théorique de la DQE.

3.3 L'électronique LabPET™

Le système d'acquisition LabPET™ est constitué de deux cartes électroniques : une carte analogique à laquelle sont soudés quatre modules de détection LabPET™ et une carte numérique servant au traitement initial du signal. Un préamplificateur de charges à bas bruit de 16 canaux (ROBERT, 2005) se trouve sur la carte analogique ainsi que des régulateurs de haute tension nécessaires à la polarisation individuelle de chaque PDA (Figure 3-5). Il est possible de modifier le gain du préamplificateur à l'aide d'une commande envoyée par le port série se trouvant sur la carte numérique. Cette commande aura pour effet de modifier le réseau de condensateurs qu'emprunte le signal. Tel que vu dans la section 2.1.3, un changement de la valeur du condensateur de rétroaction aura pour effet de modifier le gain ainsi que le temps de mise en forme du signal. Le premier type de gain est nommé "mode TEP" et est caractérisé par un faible gain et un temps de mise en forme lent, tandis que le second, "mode TDM", est caractérisé par un gain élevé et un temps de mise en forme rapide. Le signal est ensuite transmis sous forme différentielle afin d'immuniser le signal aux interférences électromagnétiques et à la diaphonie électronique.

La carte numérique a quant à elle été conçue afin de supporter jusqu'à quatre cartes analogiques pour ainsi traiter les signaux provenant de 64 PDA différentes (FONTAINE, 2005). Le signal différentiel produit par le préamplificateur de charges est numérisé par un convertisseur analogique numérique de 8 bits à une fréquence de 45 MHz. Les données sont ensuite traitées par un FPGA Virtex-II PRO de la compagnie Xilinx. Deux différents algorithmes de comptage ont été programmés dans ce dispositif et renvoient le taux de comptage ainsi que l'énergie des événements. Les données sont

ensuite transmises à 115 200 bps par un port série (RS-232) ou par un port 'Firewire' fonctionnant à plus haut débit jusqu'à l'ordinateur de contrôle.

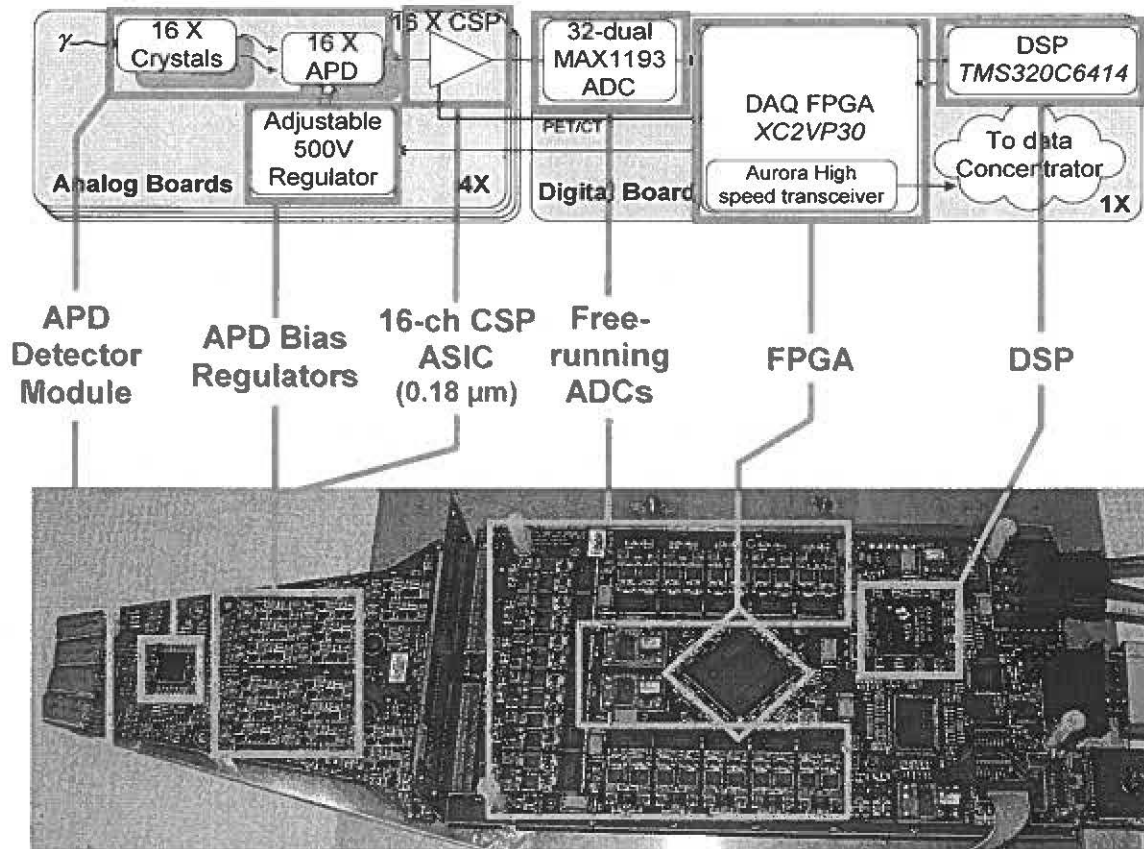


Figure 3-5 : Cartes analogique et numérique du LabPET™ ainsi que ses principales composantes (FONTAINE, 2005).

3.4 Le tube à rayons-X

Le tube à rayons-X a été obtenu de la compagnie FeinFocus (maintenant Comet AG, Suisse) (Figure 3-6). La tension maximale pouvant être appliquée est de 65 kV et le courant de 700 mA, développant une puissance maximale d'environ 50 Watts. L'anode inclinée à un angle de 12° , est fabriquée de tungstène et produit un point focal de $50 \mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$. L'angle du cône d'émission est de 20° et une mince fenêtre de béryllium de 0.2

mm à la sortie du tube permet de légèrement filtrer les rayons-X. Le tube est tout de même compact puisqu'il mesure seulement 40 mm de diamètre et pèse 1 kg. Puisque le détecteur LabPET™ discrimine difficilement les photons de faible énergie du bruit, le spectre de rayons-X est filtré à la sortie du tube par un matériel tel le cuivre afin d'éliminer autant que possible les photons de plus faible énergie (20-30 keV). En plus de rendre le spectre d'énergie émis plus facilement détectable, la filtration a aussi pour effet de diminuer le flux de photons à une valeur raisonnable pour l'électronique fonctionnant en mode comptage.

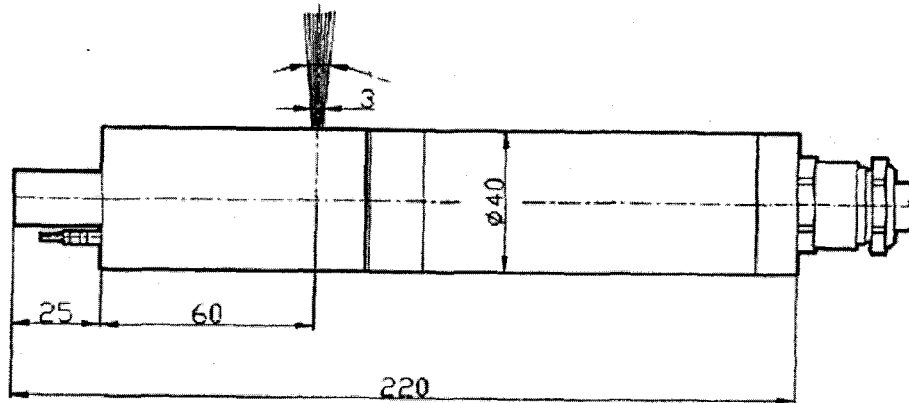


Figure 3-6 : Schéma du tube à rayons-X FME-065 de la compagnie FeinFocus (FEINFOCUS DATA SHEET, 2002).

3.5 Les algorithmes de comptage

Afin d'obtenir les images TDM en mode comptage, deux différents algorithmes ont été utilisés. Le premier reposait sur l'imposition d'un veto puisque la première version du préamplificateur de charges introduisait une oscillation indésirable dans la décroissance du signal qui aurait pu être confondu avec un autre événement (Figure 3-7). Le second algorithme a été programmé afin de tenir compte de la réponse impulsionnelle de la deuxième version du préamplificateur de charges et permettait d'obtenir des taux de

comptage plus élevés tout en préservant l'énergie du signal de manière plus précise à haut taux de comptage.

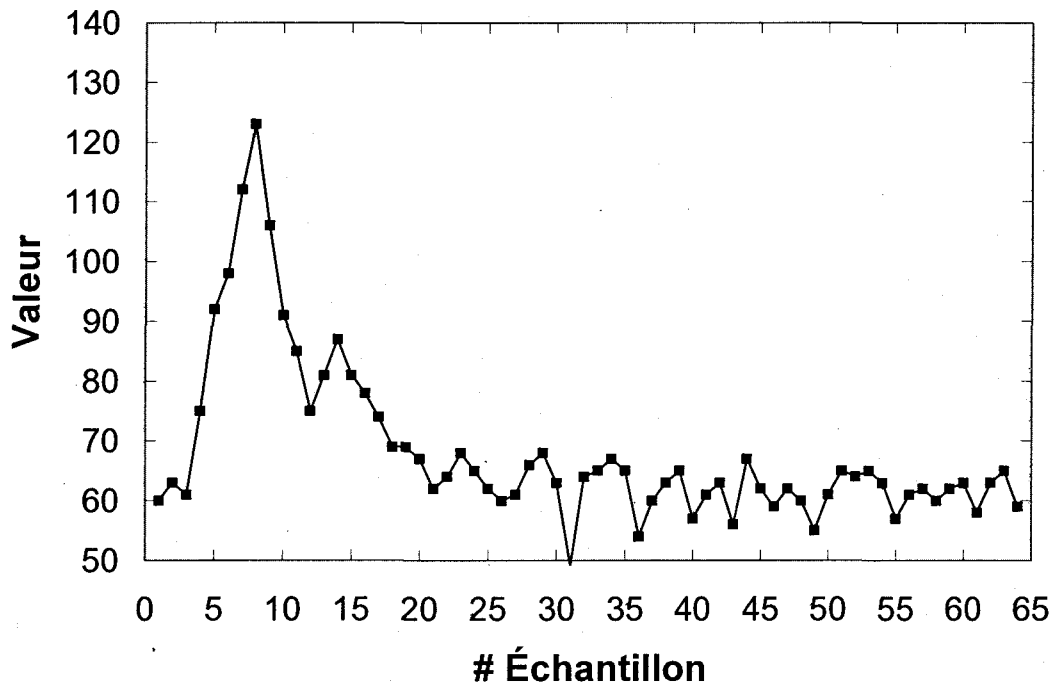


Figure 3-7 : Signal numérisé à la sortie du CSP présentant une oscillation aux alentours des échantillons 12 à 17.

3.5.1 Algorithme de comptage avec veto

L'architecture du FPGA est distribuée entre les 4 blocs de 16 canaux des cartes analogiques, lesquels sont traités par un PowerPC pour le post-traitement et le transfert jusqu'à l'ordinateur de contrôle. Les données numérisées sortant du CAN pour chaque détecteur sont envoyées dans une mémoire en anneau et un calcul de moyenne mobile sur les premiers échantillons est effectué afin de déterminer la valeur du plancher de référence ('baseline') et de détecter la valeur maximale du signal (Figure 3-8). Le plancher de référence estimé est ensuite comparé à la donnée entrante ainsi qu'à un seuil déterminé par l'utilisateur. Lorsque la donnée entrante est supérieure au seuil, un compteur

d'événement est incrémenté pour ce canal et la valeur sera par la suite transmise par un FIFO (premier entré, premier sorti ou 'First In First Out'). La valeur maximale est ensuite enregistrée afin de construire un histogramme des événements détectés. Un veto de 8 échantillons a aussi été programmé afin de ne pas compter l'oscillation résultante d'une erreur de conception du préamplificateur de charges comme un événement additionnel.

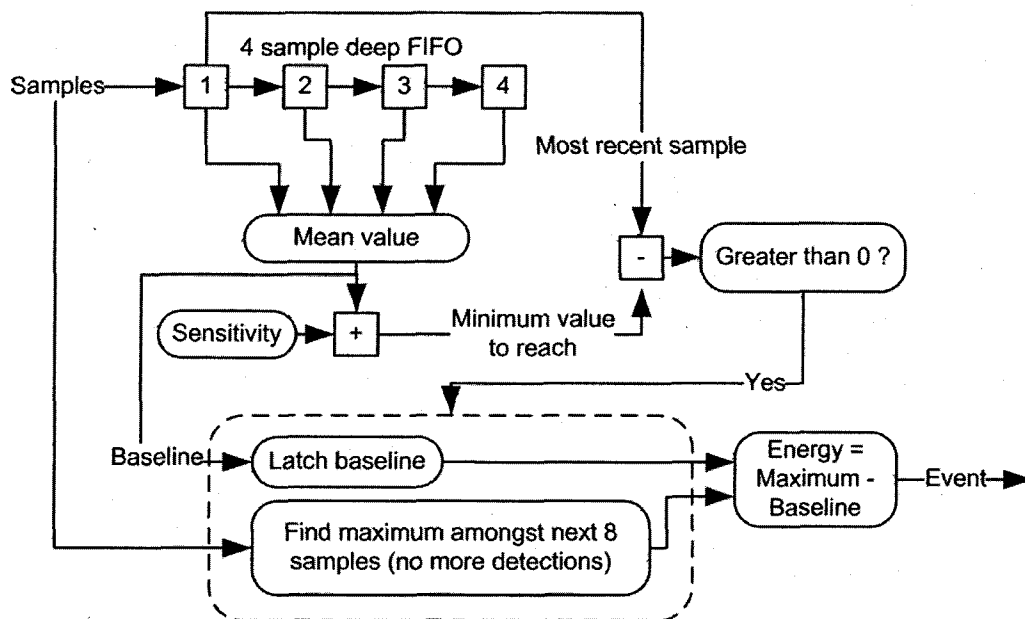


Figure 3-8 : Implémentation de l'algorithme de comptage avec veto (RIENDEAU, 2007).

Le principal problème de cet algorithme de comptage est qu'à haut taux de comptage, le plancher de référence sera surévalué, et les photons détectés se feront donc assigner une énergie moindre (Figure 3-9). Puisqu'un événement doit avoir une énergie supérieure à un seuil pour être compté, cet algorithme de comptage perdra une quantité non négligeable d'événements lorsqu'il y aura empilement à haut taux de comptage. De plus, l'imposition d'un veto de 8 échantillons introduit un temps mort non-paralysable dans le système, limitant le taux de comptage à 5.6 millions cps. Cet algorithme de comptage n'est donc pas performant lorsqu'il y a empilement des signaux. Un meilleur

algorithme de comptage devrait permettre de distinguer, de par la forme de l'événement, lorsqu'il y a empilement (Figure 3-10). C'est ce que le deuxième algorithme de comptage tenta de corriger en comptant les événements se trouvant dans la catégorie 'trailing-edge pile-up'.

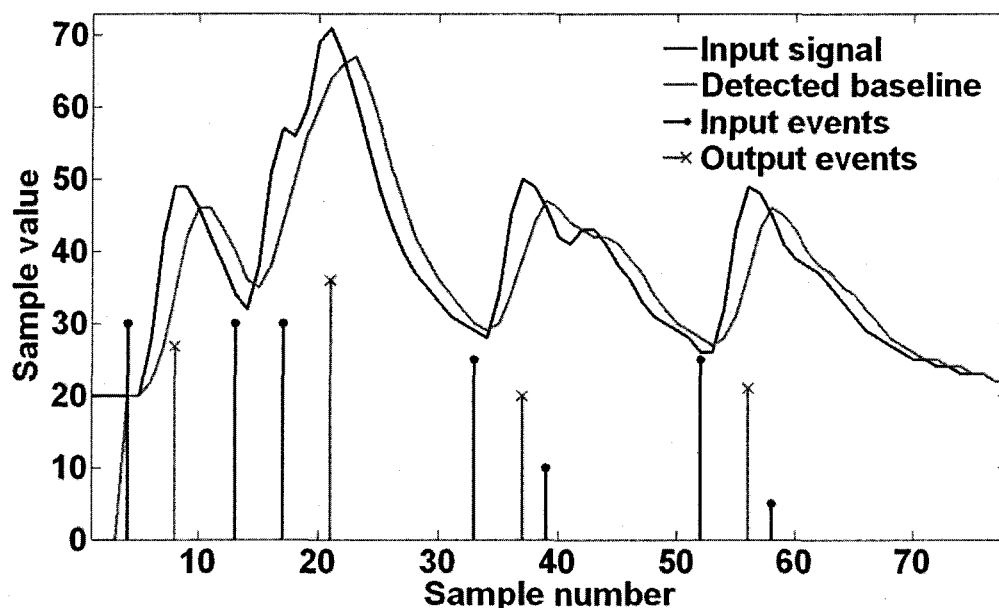


Figure 3-9 : Schéma illustrant la valeur évaluée pour le plancher de référence ainsi que l'énergie attribuée aux événements. Lorsqu'il y a un deuxième événement rapproché, celui-ci est habituellement ignoré (RIENDEAU, 2007).

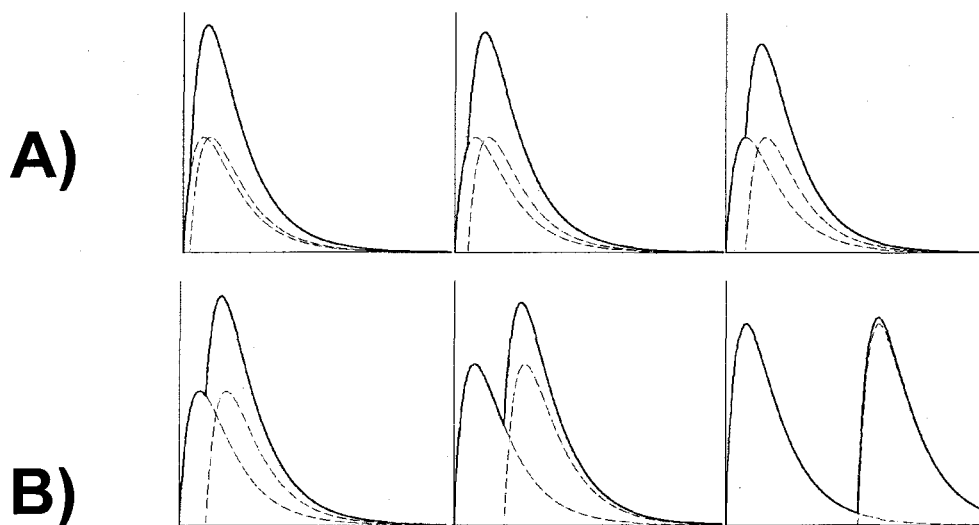


Figure 3-10 : Effet de différents types d'empilement sur le signal; A) empilement sur l'onde montante ('leading-edge pile-up'), B) empilement sur l'onde descendante ('trailing-edge pile-up') (ICRU, 1994).

3.5.2 Algorithme de comptage avec mise en forme du signal

Le second algorithme de comptage conçu pour l'acquisition TDM prenait en compte la réponse impulsionnelle du système. Cet algorithme est basé sur des travaux de Wong et Li (WONG, 1998) sur la correction de l'empilement consistant à étudier la décroissance du signal afin de mieux évaluer le signal de référence par la suite. L'algorithme approxime la partie décroissante du signal avec une exponentielle en temps réel (Figure 3-11). Cette approche utilise 42% de la capacité du FPGA VP-40 Virtex-II Pro de Xilinx pour le traitement de 64 canaux, permettant ainsi l'implémentation de la logique TEP afin de faire cohabiter sur un seul FPGA le traitement pour l'acquisition TEP et TDM. Cet algorithme, tout dépendant de l'énergie de l'événement détecté, permet d'obtenir en théorie un temps mort d'une valeur associée seulement au temps de montée du signal (Figure 3-12), ce qui permet d'optimiser le taux de comptage et la DQE pour un temps de mise en forme donné par le préamplificateur de charges.

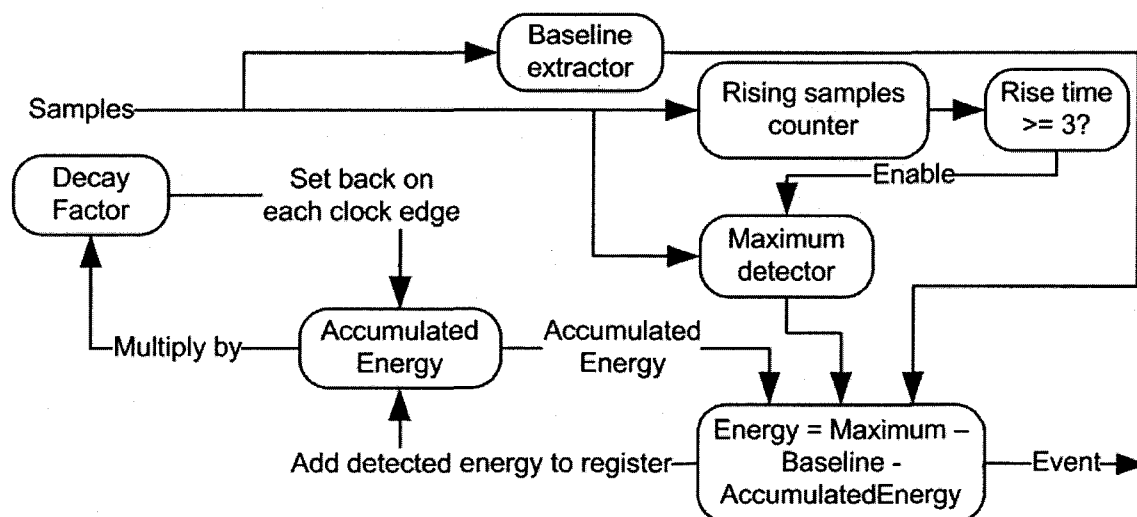


Figure 3-11 : Implémentation de l'algorithme de comptage avec estimation du signal de référence par une exponentielle décroissante (RIENDEAU, 2007).

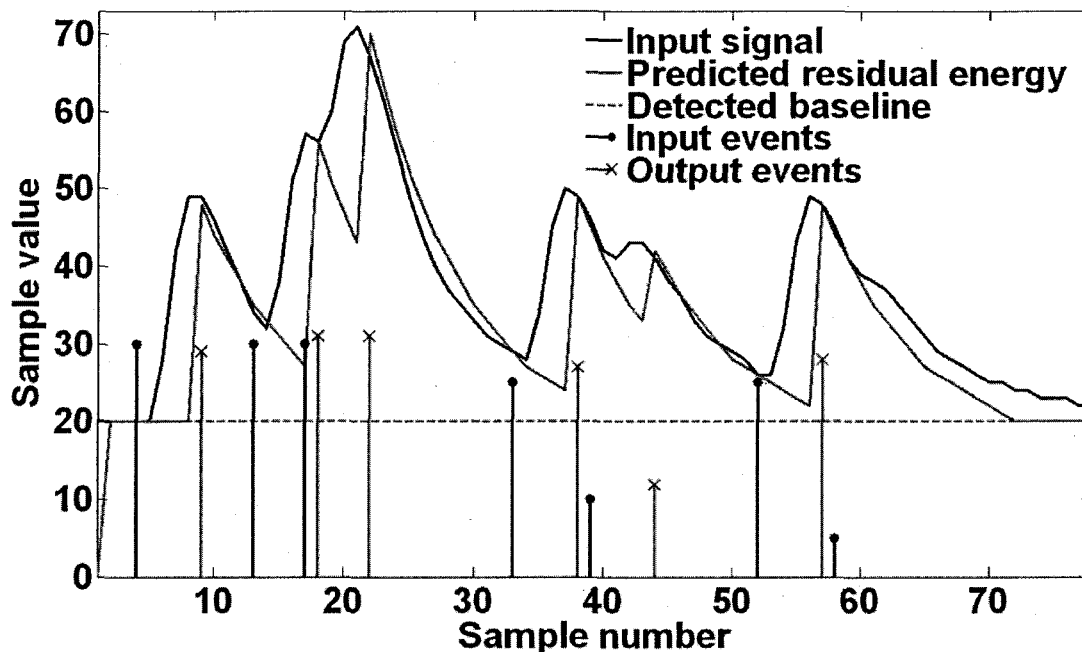


Figure 3-12 : Schéma illustrant le fonctionnement de l'algorithme de comptage avec mise en forme du signal (RIENDEAU, 2007).

3.6 Montage du simulateur tomographique TEP/TDM

Le simulateur TEP/TDM consiste en deux plateaux rotatifs imbriqués l'un dans l'autre et sur lesquels se trouvent un tube à rayons-X microfocalisé et un objet dont on veut obtenir l'image tomographique (Figure 3-13). Le tube à rayons-X peut aussi être déplacé verticalement afin d'obtenir une image de l'objet selon l'axe 'z' et tourner afin de laisser place à une seconde carte d'acquisition LabPET™ pour réaliser des coïncidences en acquisition TEP. Face au tube se trouve un plateau soutenant deux cartes analogiques et numériques nécessaires pour couvrir le champ de vue de l'objet en TDM et pouvant aussi être déplacé verticalement. Puisque le rayon central passant dans le champ de vue pour l'acquisition TEP et TDM n'est pas le même (Figure 3-14) seule une rotation d'un angle faible est nécessaire afin de permettre la fusion des images si les images sont reconstruites sur des grilles de même dimension.

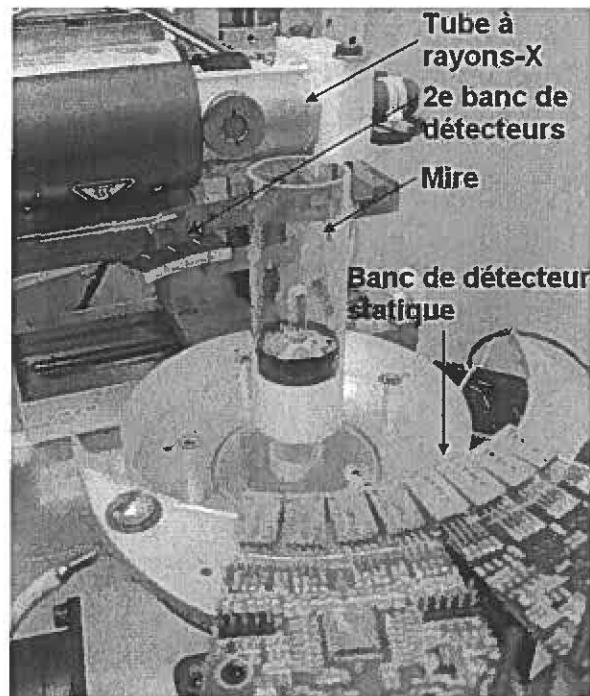


Figure 3-13 : Photo du simulateur TEP/TDM montrant ses principales composantes.

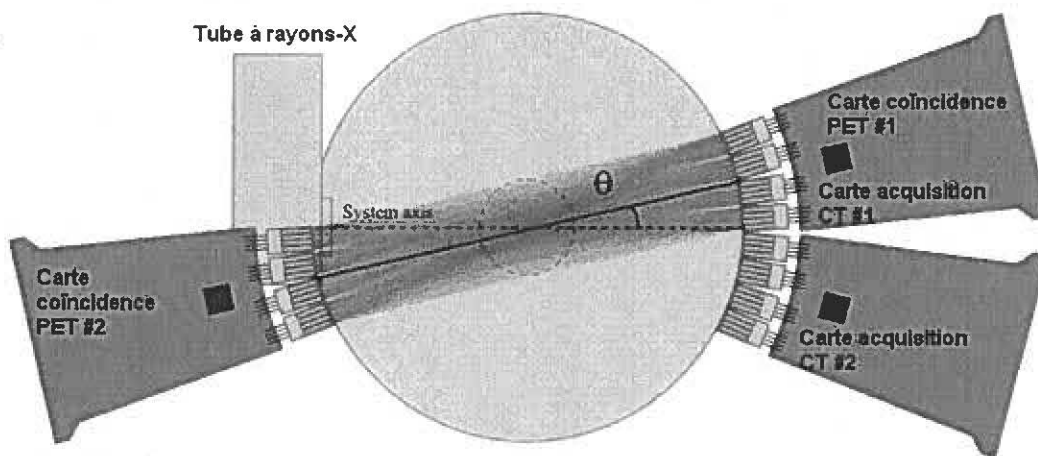


Figure 3-14 : Schéma du montage montrant l'axe central de l'acquisition TEP et TDM ainsi que l'échantillonnage qui est supérieur au centre de l'objet comparativement aux côtés pour le mode TEP.

3.7 Géométrie du TEP/TDM et implications sur la reconstruction

L'anneau simulé reposait sur la même géométrie que celle du LabPET™, soit un diamètre de 16 cm. Puisque des écarts importants se trouvent entre chaque détecteur, un

algorithme de reconstruction itératif a été développé prenant en considération l'espacement entre chaque détecteur. En effet, la reconstruction FBP requiert des données échantillonnées équiangulairement et l'utilisation d'une interpolation où se trouvent les données manquantes mène à des artéfacts dans l'image (Figure 3-15). La supériorité de l'algorithme itératif pour différents types de gaps et pour différents nombres de projections est démontré dans cet article (ZBIJEWSKI, 2007).



Figure 3-15 : Image de la mire Shepp-Logan reconstruite avec FBP dans le cas où; A) les données sont échantillonnées équiangulairement, B) il y a un détecteur manquant à tous les 4 détecteurs et C) les données manquantes sont extrapolées par interpolation simple.

L'algorithme de reconstruction itératif utilise la réponse et l'emplacement de chaque détecteur par rapport au centre du champ de vue. La réponse de chaque détecteur a été obtenue en insérant un collimateur de plomb devant le tube, créant ainsi un faisceau de rayons-X d'environ 100 μm de largeur. Le tube était ensuite tourné par petits incréments (Figure 3-16) afin de trouver la réponse expérimentale de chaque détecteur (Figure 3-17) et déterminer la valeur de leur position relative.

D'après une publication de Zbijewski *et al.* (ZBIJEWSKI, 2007), il est préférable de distribuer les trous asymétriquement de chaque côté de l'axe central. Ceci est effectué en alignant le rayon central sur un détecteur fonctionnel plutôt que le trou entre les deux

cartes analogiques. Puisque la profondeur d'interaction des photons de 65 keV et moins est plutôt faible dans le LYSO, il est possible de déterminer la réponse du détecteur tel que vu par une source statique sans faire une grande erreur d'approximation (conversion de θ à Φ , à la Figure 3-16) en connaissant le rayon de courbure des détecteurs et de la source à rayons-X. Les fonctions de réponse obtenues sont ensuite incorporées dans la matrice de reconstruction itérative. Pour plus de détails sur la 'création' de cette matrice, le lecteur est référé à (THIBAudeau, 2008).

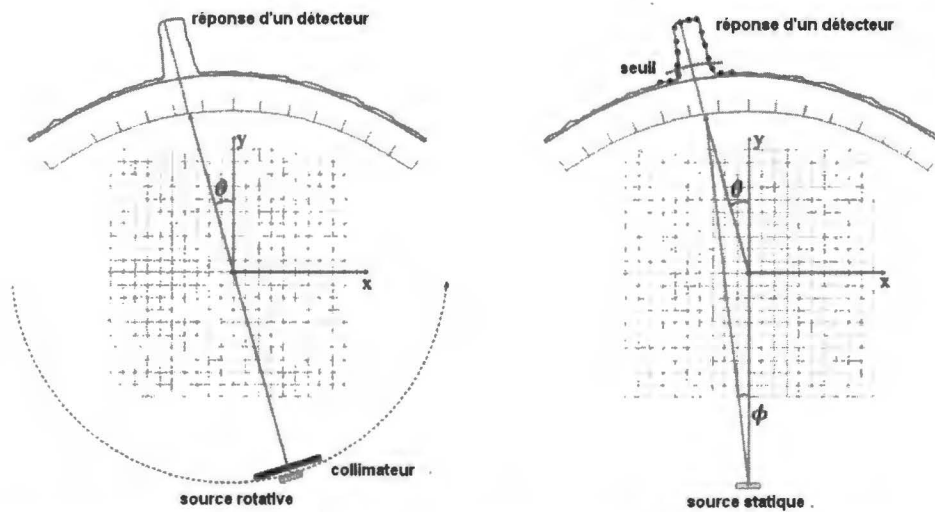


Figure 3-16: Opération effectuée avec le tube à rayons-X afin de retrouver la position de chaque détecteur.

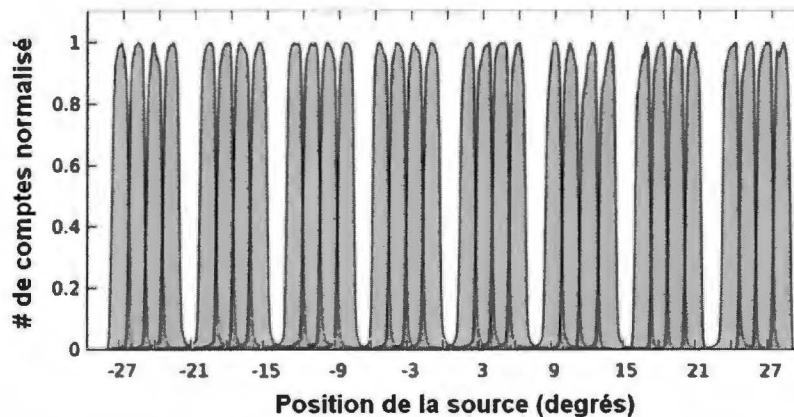


Figure 3-17 : Position obtenue de chaque détecteur par rapport à la source à rayons-X.

Les images sont ensuite reconstruites en utilisant l'algorithme OSC (Ordered Subset Convex) (KHAMPUIS, 1998) sur une grille de 128 x 128 pixels en appliquant 10 itérations et en utilisant une estimation initiale de 0.2 cm^{-1} , soit la valeur d'atténuation de l'eau à 60 keV.

Tout comme pour la reconstruction TDM, une méthode de reconstruction itérative a été utilisée afin de reconstruire les images TEP. Cet algorithme est préféré puisqu'il peut tenir compte des larges écarts entre les détecteurs et prendre en considération le déficit de projections en bordure de l'objet comparativement au centre. L'algorithme de reconstruction MLEM (maximum likelihood expectation maximisation) a été utilisé puisqu'il prend en considération la distribution Poissonienne du bruit mesuré en TEP et est mieux adapté pour les mesures ayant une faible statistique (SHEPP, 1982). En effet, étant donné le peu de projections résultant du manque de détecteurs pour former un anneau complet, plusieurs rotations de l'objet étaient nécessaires, menant à des temps d'acquisition totaux relativement longs.

Étant donné que la dimension des cristaux aura une incidence sur la réponse des détecteurs aux photons de 511 keV pour les différentes lignes de réponse, la matrice de probabilité a été simulée à l'aide de méthodes Monte Carlo avec le logiciel GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) (JAN, 2004). Pour plus d'informations relativement à la création de cette matrice, voir l'article suivant (LEROUX, 2007).

3.8 Mesures des performances en mode TDM

Les performances caractérisant le mode TDM sont obtenues en utilisant le

préamplificateur en mode TDM ainsi qu'une interface utilisateur développée par Joel Riendeau du GRAMS (Groupe de Recherche en Appareillage Médical de Sherbrooke) dans le cadre de sa maîtrise. Cette interface permet de visualiser sur 1024 échantillons la forme d'un signal numérisé par le CAN tel un oscilloscope, l'allure du spectre en énergie ainsi que le taux de comptage pour chaque détecteur individuel. La réponse en énergie d'un détecteur typique a été obtenue avec une source de ^{241}Am (59.5 keV) et le tube à rayons-X filtré par 1.2 mm de cuivre. Puisque le détecteur est mieux adapté pour détecter les photons de haute énergie, le tube est toujours opéré à sa tension maximale de 65 kV.

Des mesures de taux de comptage ont été obtenues en variant le courant du tube de 20 mA à 700 mA. Cette mesure permettra de déterminer le temps mort du système et d'établir un taux de comptage acceptable pour un futur appareil TEP/TDM fonctionnant avec l'architecture électronique du LabPET™.

3.9 Mesures des performances en mode TEP

Les performances caractérisant le système en mode TEP sont obtenues avec le préamplificateur en mode TEP ainsi qu'une interface utilisateur développée par le GRAMS et AMI afin de permettre la calibration des détecteurs et l'ajout d'une fenêtre en énergie et en temps pour la mesure des coïncidences. Cette interface utilisateur permet de d'obtenir certaines mesures de performances après quelques étapes de traitement de données, tels les spectres en énergie pour chaque détecteur ainsi que les spectres de temps pour chaque ligne de réponse. Des procédures automatisées programmées à l'aide de MATLAB sont ensuite utilisées afin d'obtenir les résolutions temporelles et les

résolutions en énergie.

3.10 Mires utilisées afin de caractériser les images TDM et TEP

Différents mires sont utilisées afin de caractériser la résolution spatiale, le contraste ou encore le bruit dans l'image. Pour les acquisitions TDM, deux mires de résolution spatiale différentes sont utilisées, une mire ayant des trous de 1 à 5 mm (Figure 3-18) et un mince fil de tungstène de 250 μm de diamètre. Afin d'évaluer le contraste, une mire ayant des tiges de 3 mm de diamètre de différents matériaux (Figure 3-18 et Tableau 3-2) est utilisée. Les coefficients d'atténuation pour ces matériaux ne sont pas tous connus et c'est pourquoi seul la densité du matériel est indiquée. Le bruit est évalué à l'aide d'un cylindre de 3.5 cm de diamètre rempli d'eau. Pour les acquisitions TEP, une mire Ultra Micro Hot Spot PhantomTM de la compagnie Data Spectrum Corporation (Hillsborough, NC) est utilisée afin d'évaluer la résolution spatiale. La mire est fabriquée de telle sorte qu'un cylindre est préalablement rempli d'une certaine quantité de radioactivité (Figure 3-19). Une pièce comportant des trous de différentes dimensions (0.75, 1.0, 1.35, 1.7 et 2.0 mm) est par la suite immergée dans la radioactivité afin de former les points chauds.

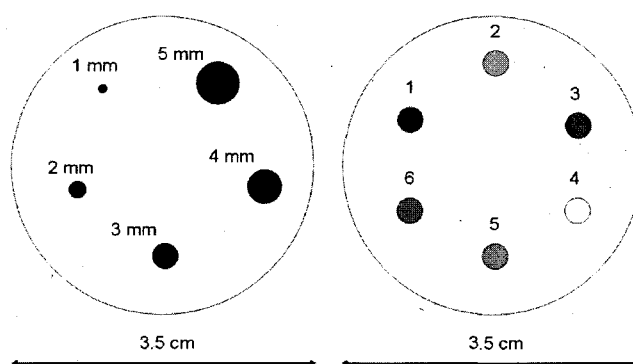


Figure 3-18 : Mire de résolution (à gauche) et mire de contraste (à droite) utilisée afin d'évaluer les images TDM. Les différents matériaux numérotés sont indiqués au Tableau 3-2.

Tableau 3-2 : Densité des différents matériaux utilisés.

	Densité (g/cm ³)
1. Air	1.2×10^{-3}
2. Polystyrène	1.06
3. Polyéthylène	0.93
4. Téflon	2.25
5. Nylon	1.15
6. Polycarbonate	1.2
Plexiglas	1.19

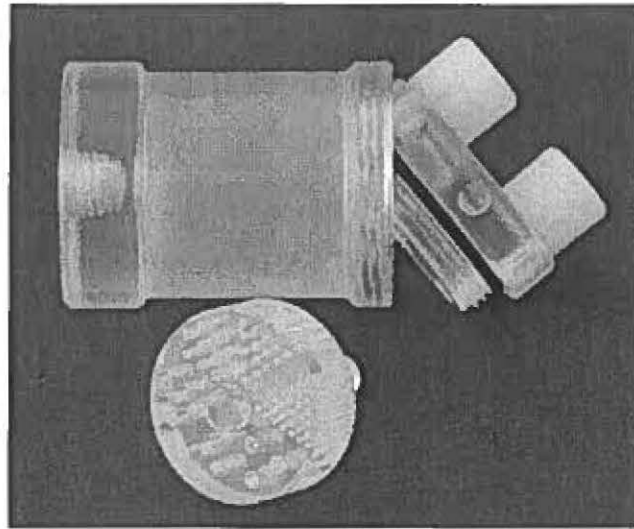


Figure 3-19 : Mire Ultra Micro Hot Spot Phantom™ utilisée afin d'évaluer la résolution spatiale en TEP.

3.11 Mesure de la dose

La dose a été mesurée pour l'obtention d'images TDM à l'aide d'une chambre à ionisation 10X6-3CT et d'un dosimètre de la série 9010 de la compagnie Radcal corp. (Monrovia, CA) (Figure 3-20). Cette chambre à ionisation a été utilisée pour cette application puisqu'il était possible de mesurer des faibles doses avec une bonne précision. La chambre à ionisation a été insérée dans une mire de HDPE (high density polyethylene) de 28 mm de diamètre ce qui représente bien l'atténuation d'un petit animal, telle une souris. Le dosimètre a été exposé sur 1 cm de hauteur ce qui a ensuite permis d'extrapoler

pour des tranches de différentes épaisseurs. Puisque la dose obtenue est mesurée dans l'air, celle-ci a été convertie pour l'eau et des photons d'une énergie de 50 keV en multipliant par 1.0359. Ce coefficient est obtenu en divisant le coefficient d'absorption de l'eau à 50 keV par celui de l'air (0.0396 et 0.0382) (JOHNS, 1983) Le courant du tube à rayons-X a été varié de 50 μ A à 700 μ A afin de s'assurer de la linéarité de la mesure et pour extrapoler les faibles valeurs de courant habituellement utilisées pour l'obtention des images.

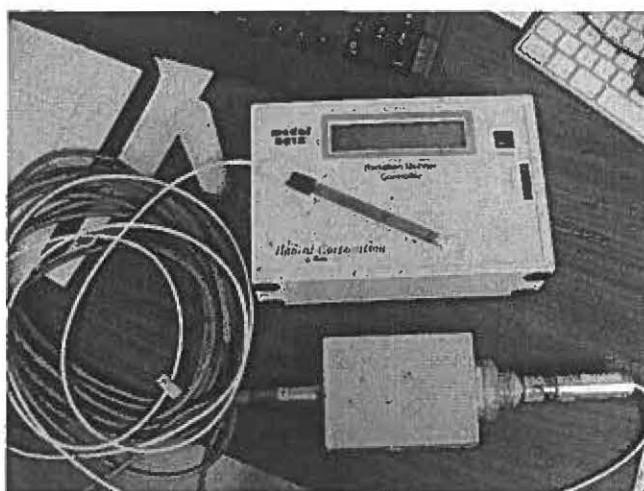


Figure 3-20 : Photo montrant le dosimètre, la chambre à ionisation ainsi que la mire de HDPE.

3.12 Obtention d'images TEP et TDM

Les premières images ont été obtenues avec 2 modules et sept détecteurs LabPET™ (l'un des détecteurs était trop bruyant) n'ayant subi aucune modification. Des mouvements de la mire ainsi que de la source à rayons-X permettaient d'obtenir toutes les projections nécessaires à la reconstruction de l'image. Des images de plusieurs mires ont été obtenues afin de caractériser le simulateur, dont une mire d'eau uniforme, une mire de résolution comportant des trous de plusieurs dimensions ainsi qu'une mire de contraste

comportant différents matériaux. Les paramètres d'acquisition avec ce simulateur sont résumés au Tableau 3-3.

Tableau 3-3 : Paramètres utilisés lors des acquisitions TDM avec la première version du simulateur.

Tension	65 kV
Courant	20 μ A
Filtre	0.6 mm Cu
Distance source-mire	11 cm
Distance mire-détecteurs	11 cm
Nombre de détecteurs	16
Échantillonnage	2 mm – 1 mm
# projections	180
Reconstruction	FBP
Temps d'acquisition/projection	0.1 à 1 s

Le simulateur a par la suite été rehaussé avec les modules adaptés pour la détection de rayons-X. Étant donné que les cristaux de LYSO avaient une hauteur de 4 mm, ce qui aurait créé des tranches de 2 mm d'épaisseur, un collimateur de plomb ayant une mince fente de 1 mm a été placé devant les détecteurs. De plus, dans le cadre d'une collaboration avec une équipe de l'Université de Lyon travaillant dans le domaine de la reconstruction tomographique, le simulateur a été modifié afin de permettre l'obtention d'images selon l'axe 'z'. Le nouvel algorithme itératif a été utilisé afin de corriger les images pour les larges écarts entre chaque module. Des images de la mire de résolution Ultra-Micro Hot Spot Phantom™, une mire d'eau et une souris morte sur toute sa longueur ont été obtenues. Les paramètres d'acquisition avec cette version du simulateur sont résumés au Tableau 3-4.

Tableau 3-4 : Paramètres utilisés lors des acquisitions TDM et TEP avec la deuxième version du simulateur.

Tension	65 kV
Courant	variable
Filtre	1.2 mm Cu
Distance source-mire	8 cm
Distance mire-détecteurs	8 cm
Nombre de détecteurs TDM	32
Échantillonnage	2 mm – 1 mm
# projections TDM	180 - 360
Reconstruction TDM et TEP	itérative
Temps d'acquisition/projection	variable
Nombre de détecteurs TEP	16-16
Activité injectée	74 MBq
Nombres de rotation de l'objet	6
Temps d'acquisition par rotation	10 minutes

Les examens TEP/TDM effectués sur des sujets biologiques ont été réalisés sur des souris mortes étant donné la durée de l'acquisition TEP (>1 h) pour l'obtention d'une seule tranche. Les souris étaient d'abord injectées de 74 MBq d'un radiotracer (^{18}F FDG ou Na^{18}F) puis sacrifiées après 30 minutes. L'examen TEP était d'abord effectué, suivi de l'examen TDM sur la même tranche que celle obtenue en mode TEP. L'examen TEP a nécessité 6 rotations de l'objet afin de simuler un anneau de détecteur complet. Le temps d'acquisition pour chaque projection était de 10 minutes et l'objet était couvert par 16 détecteurs.

Ce chapitre a fait état de l'ensemble du matériel utilisé pour l'obtention d'images anatomiques et métaboliques. La chaîne électronique, le traitement du signal en mode comptage ainsi que l'algorithme de reconstruction ont aussi été présentés. Les résultats obtenus avec ce système et ses différentes configurations sont présentés dans le chapitre suivant.

3.13 Description du détecteur LabPET II

Le détecteur LabPET II a été spécifiquement conçu pour l'application TEP/TDM dont il a été question précédemment. À l'aide de l'équation 2.9, il est possible de calculer la dimension du scintillateur nécessaire pour l'obtention d'une résolution spatiale se rapprochant du millimètre en TEP. Si l'on utilise du ^{18}F et un anneau de détection de 160 mm de diamètre, un détecteur d'une dimension de 1.2 mm est nécessaire pour atteindre une résolution de 1 mm, ce qui permettrait selon l'équation 2.38 d'obtenir une résolution de 0.6 mm en TDM avec un facteur d'agrandissement de 2. Les spécifications à la réalisation d'un détecteur submillimétrique ont donc été élaborées en collaboration avec la compagnie PerkinElmer Optoélectronique de Vaudreuil-Dorion au Québec, avec qui le groupe de recherche en instrumentation de l'Université de Sherbrooke a un long historique de collaboration depuis les années 1980.

Étant donné que le détecteur LabPET™ souffre d'une faible fraction d'emballage et que la répercussion de ce paramètre sur la sensibilité de l'appareil TEP est importante, il était impensable de simplement transposer le concept du module de détection LabPET™ pour en faire un détecteur submillimétrique. Pour des raisons associées aux risques et aux coûts de production, des matrices de 4×8 pixels de PDA ont été fabriquées par PerkinElmer Optoélectronique. Afin de simplifier l'assemblage, les contacts électriques de chaque pixel ont été placés sous le dispositif. La matrice de photodiodes est basée sur une couche monolithique de silicium et a été conçue pour fonctionner en mode anode commune avec une polarisation inverse pour l'ensemble de la matrice. Le contact pour la polarisation se situe sur la face avant de la photodiode. L'architecture de celle-ci est de type $p^+ - \pi - p - n^+$ (Figure 3-21) avec une structure

‘reach-through’ qui a pour effet d’améliorer le rendement quantique pour des longueurs d’onde supérieures à 400 nm (WEBB, 1974) (LECOMTE, 1999).

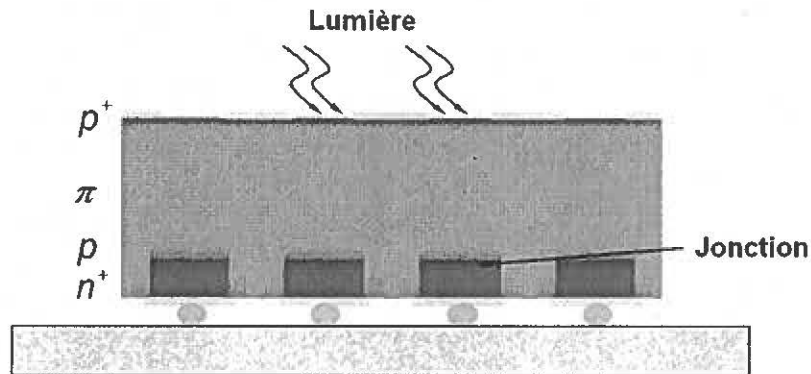


Figure 3-21 : Dessin schématique de la structure ‘reach-through’ des matrices de PDA fabriqué par PerkinElmer Optoélectronique illustrant le dopage ainsi que les différentes cathodes.

En examinant la littérature, il s’agit de la première fois qu’une telle matrice était réalisée, d’où la mention précédemment des facteurs de risque et de coûts. Deux de ces matrices ont ensuite été positionnées côte à côte sur une céramique de $12.70 \times 12.45 \text{ mm}^2$. Les pixels individuels ont une dimension de $1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$ de surface active espacés de 1.2 mm. Un espace mort de $100 \mu\text{m}$ est nécessaire entre les pixels de la photodiode afin de les isoler électriquement et pour limiter autant la diaphonie optique que la diaphonie électronique entre les pixels. Les dimensions extérieures de chaque matrice de 4×8 pixels sont de $5.4 \times 10.2 \text{ mm}^2$ et les deux matrices sont espacées de 1.925 mm (Figure 3-22). La surface active obtenue avec ce module de détection est de 49 %. L’anneau de garde que l’on retrouve habituellement autour des PDA a été omis afin de maximiser la fraction de couplage du scintillateur à la PDA et ainsi favoriser la collecte de lumière. De même, un anneau de garde externe a aussi été omis pour maximiser la fraction d’emballage des modules, nécessaire pour maintenir la sensibilité d’un scanner TEP.

Un bloc de scintillateur LYSO de 8×8 cristaux a ensuite été fabriqué selon nos spécifications par la compagnie Proteus inc. de Chagrin Falls, Ohio, aux États-Unis. Ce bloc, d'une hauteur de 12 mm, possède une géométrie non-parallèle afin de minimiser l'espacement entre chaque module dans une configuration d'anneau de détecteurs (Figure 3-23). Les scintillateurs sont polis et collés tous ensembles avec du papier réflecteur 3M VM2000 (3M PRODUCT INFORMATION DATA SHEET, 2001) afin de maximiser la collecte de lumière. Les pixels sont espacés de 1.36 mm à l'avant du module et de 1.2 mm à l'arrière afin d'être parfaitement couplés à la dimension de la matrice de PDA donnant ainsi une fraction de couplage de 84 %. Le bloc de cristal est collé avec une colle de type époxy dont l'indice de réfraction favorise la transmission de lumière entre le scintillateur jusqu'à la surface de la PDA. Avec cette géométrie, la fraction d'emballage atteint 74.6% à l'avant du module, ce qui représente une nette amélioration comparativement au détecteur LabPET™ (~65 %). Les différentes composantes du détecteur LabPET II sont montrées à la Figure 3-24.

Le module de détection LabPET II a ensuite été testé avec différentes sources radioactives afin d'en évaluer les principaux paramètres de performance, telles la résolution en énergie, la résolution en temps et la résolution spatiale intrinsèque qu'il est possible d'obtenir. Mais d'abord, voici comment il été possible de mesurer et d'analyser ces paramètres.

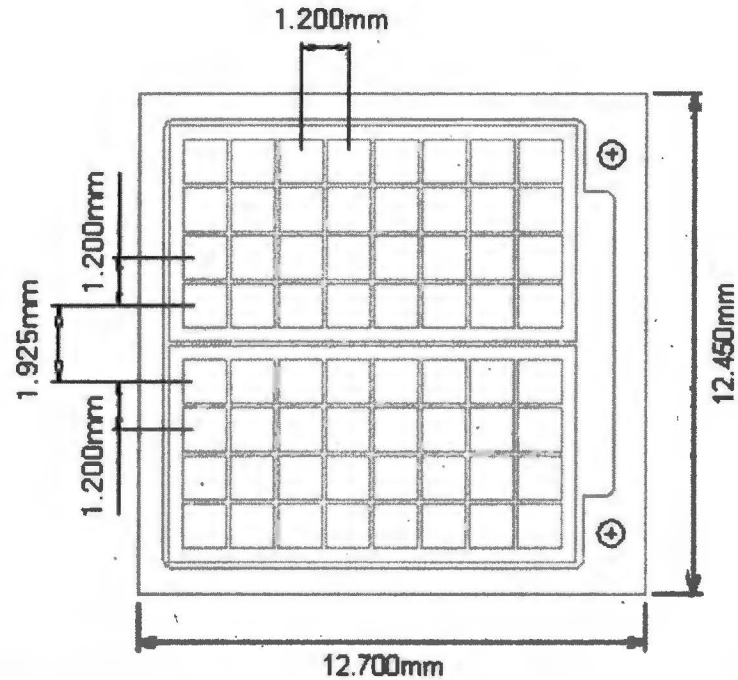


Figure 3-22 : Dessin technique de l'assemblage des deux matrices de PDA sur le support de céramique.

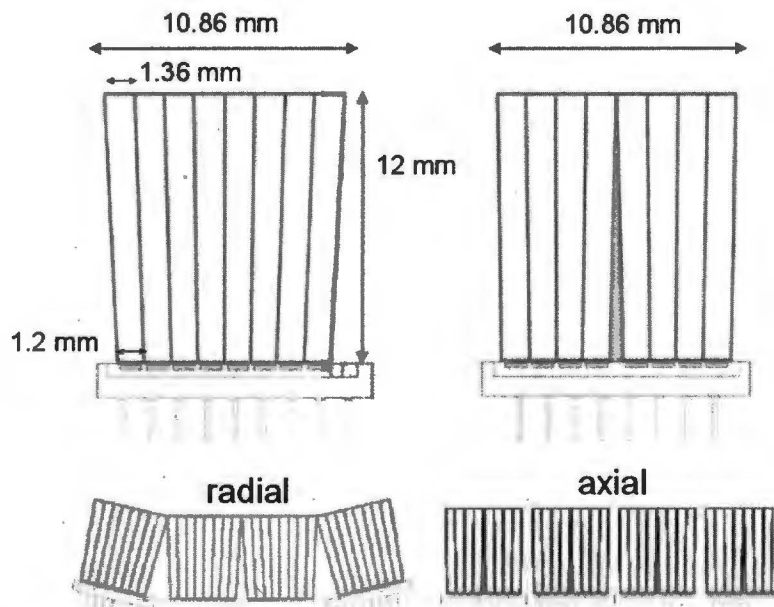


Figure 3-23 : Dessin technique du bloc de scintillateur fabriqué par Proteus inc. ainsi que la disposition envisagée de ces modules dans un anneau complet de détecteurs.

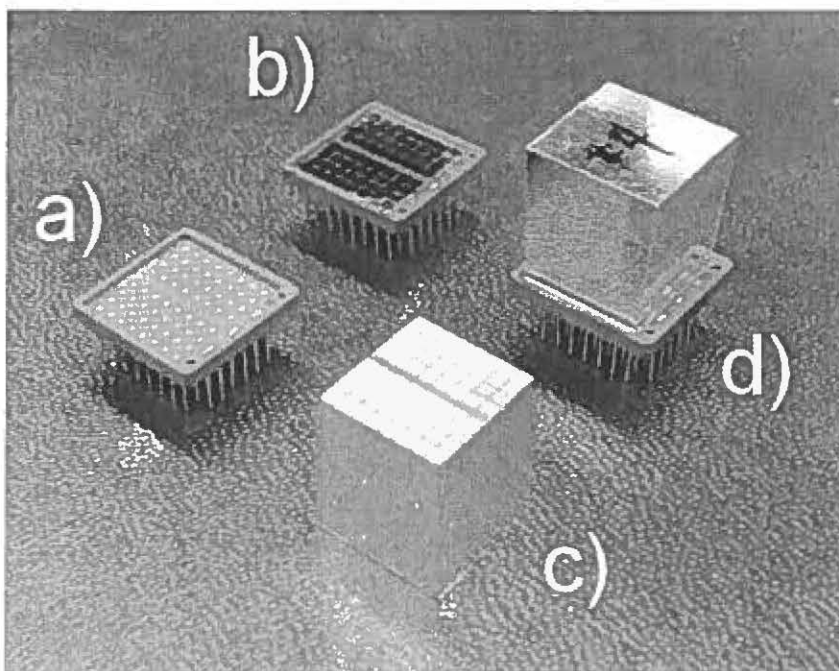


Figure 3-24 : Les différentes composantes menant au détecteur LabPET II; a) la céramique, b) les deux matrices de PDA disposées sur la céramique, c) le bloc de scintillateur LYSO et d) le bloc de scintillateurs collé à l'assemblage de PDA pour former le module de détection LabPET II.

3.14 Évaluation des performances du détecteur LabPET II

Afin d'évaluer le détecteur LabPET II, une nouvelle carte analogique a été conçue par le GRAMS du Département de génie électrique et d'informatique de l'Université de Sherbrooke. Cette carte repose sur la même technologie que la carte analogique LabPET™ à l'exception qu'on y retrouve quatre préamplificateurs de charges (16 canaux/préamplificateur) afin de mettre en forme les 64 signaux du détecteur. Contrairement à la carte analogique LabPET I, un étage d'amplification à gain programmable a aussi été ajouté pour chacune des 64 voies du module LabPET II de façon à obtenir le rapport signal sur bruit optimal pour chaque détecteur. Cette nouvelle carte analogique peut ensuite être branchée à une carte numérique du LabPET™ qui était déjà conçue pour traiter 64 voies électroniques (Figure 3-25). Les 32 CAN à voie double

sont utilisés afin de numériser le signal de chacun des détecteurs alors que les mêmes programmes d'acquisition LabPET sont utilisés afin d'obtenir les spectres en énergie et en temps ainsi que le traitement des coïncidences.

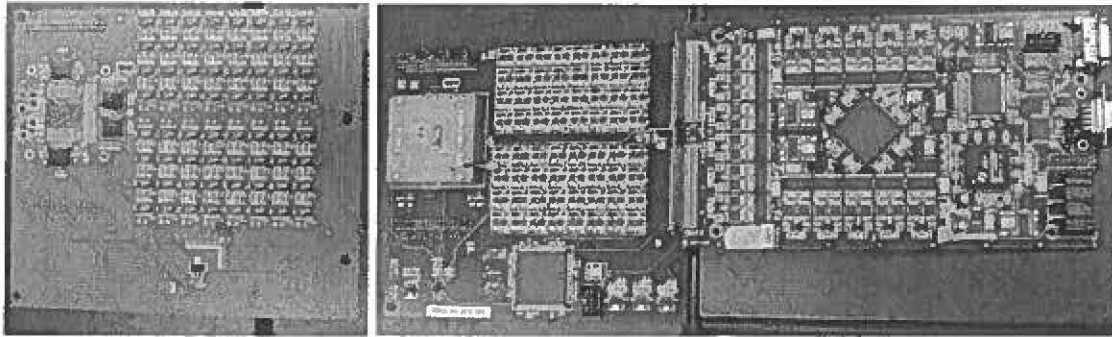


Figure 3-25 : Carte analogique conçue par le GRAMS. On peut distinguer les quatre préamplificateurs intégrés à 16 voies et les 64 étages d'amplification sous la carte (à gauche). La carte analogique se branche dans la carte numérique du LabPET™ (à droite).

Les spectres en énergie ont été obtenus avec les préamplificateurs en mode TDM (gain élevé, mise en forme rapide) puisque le signal était très faible à bas gain. Lorsque le gain des photodiodes était assez élevé pour utiliser le mode TEP (gain faible, mise en forme lente), la plage d'opération était restreinte puisque certains canaux, ayant des gains plus élevés que leurs voisins, saturaient les CAN. Le mode TDM a pour conséquence de causer un déficit balistique de 50% par rapport au mode TEP et dégrade le rapport signal/bruit. Une source de ^{68}Ge (511 keV) de 2 mCi a été utilisée afin de caractériser la résolution en énergie de chaque pixel. Par la suite, la mesure de résolution en énergie a été effectuée en variant la polarisation des PDA jusqu'à ce qu'il y ait saturation du signal au niveau de la gamme dynamique des CAN. Une mesure de résolution en énergie a aussi été obtenue en utilisant une source de plus faible énergie soit l' ^{241}Am , émettant à 59.5 keV, afin de vérifier si la collecte de lumière était suffisante pour utiliser le module dans une application TDM.

La résolution en temps a été obtenue en mettant une seconde carte analogique LabPET II en coïncidence avec la première. Une fenêtre en énergie de 450-650 keV a été utilisée pour cette mesure ainsi qu'une tension de polarisation unique par module.

La résolution spatiale intrinsèque du module a été obtenue en fixant la deuxième carte sur un axe motorisé se déplaçant perpendiculairement par rapport à la première carte. Une source de ^{22}Na (511 keV) de petite dimension (0.3 mm de diamètre) a aussi été placée sur un axe motorisé, permettant ainsi de la déplacer par petits incréments entre les deux cartes. Les fonctions de dispersion des deux modules en coïncidence ont ainsi été obtenues.

Chapitre 4 – Résultats

Dans ce chapitre, il est d'abord question de la caractérisation du simulateur en mode TEP et en mode TDM. Cette caractérisation permet de démontrer qu'il est possible d'obtenir des signaux de qualité pour procéder à l'obtention d'images TEP et TDM. De plus, il est possible de déterminer le temps mort du système en mode TDM pour une analyse ultérieure de la DQE. Les images obtenues avec la première et seconde version du simulateur en mode TDM sont ensuite montrées. Ces images sont analysées en termes du bruit, de la résolution spatiale et du contraste. Les images TEP/TDM sont ensuite présentées ainsi qu'une estimation de la dose nécessaire à leur obtention.

4.1 Caractérisation du simulateur en mode TDM

Avant d'entreprendre l'acquisition d'images, il est important de bien polariser les photodiodes. Si la tension appliquée est trop proche du claquage, le signal lu deviendra très bruyant lorsque le préamplificateur est en mode TDM, ce qui aura pour effet de compter intempestivement et de paralyser inutilement l'électronique. À l'aide du spectre en énergie obtenu pour chaque détecteur, il est possible de déterminer une plage de tension où le détecteur fonctionnera de manière optimale. Il est à noter que puisque le gain des PDA varie en fonction de la température, il est important de stabiliser en température le montage et de s'assurer qu'après une certaine période de temps le gain est stable ainsi que la température de la pièce où se trouve le simulateur. Le spectre en énergie de la figure 4-1 est obtenu de manière routinière avec un détecteur et l'électronique LabPET™. La résolution en énergie à 59.5 keV est de 51 % ce qui est légèrement plus élevé que ce

qui est obtenu normalement sur un montage analogique avec un scintillateur LYSO provenant du LabPET™, soit 47% (PEPIN¹, 2007). Le spectre en énergie obtenu avec le tube à rayons-X est comparé au spectre théorique de rayons-X provenant d'une anode de tungstène et filtré par 1.2 mm de cuivre. Ce spectre théorique a été calculé d'après la publication suivante (TUCKER, 1991). Le maximum du spectre théorique se situe bien au même endroit que le spectre en énergie obtenue par le détecteur. Étant donné sa faible résolution en énergie, le spectre expérimental est élargi et les photons de plus faibles énergies auront une forte probabilité de se trouver dans le bruit. Le seuil de comptage est habituellement situé dans la vallée bruit/rayons-X et se situe aux alentours de 25-30 keV pour un détecteur présentant un bon rendement lumineux et un faible niveau de bruit.

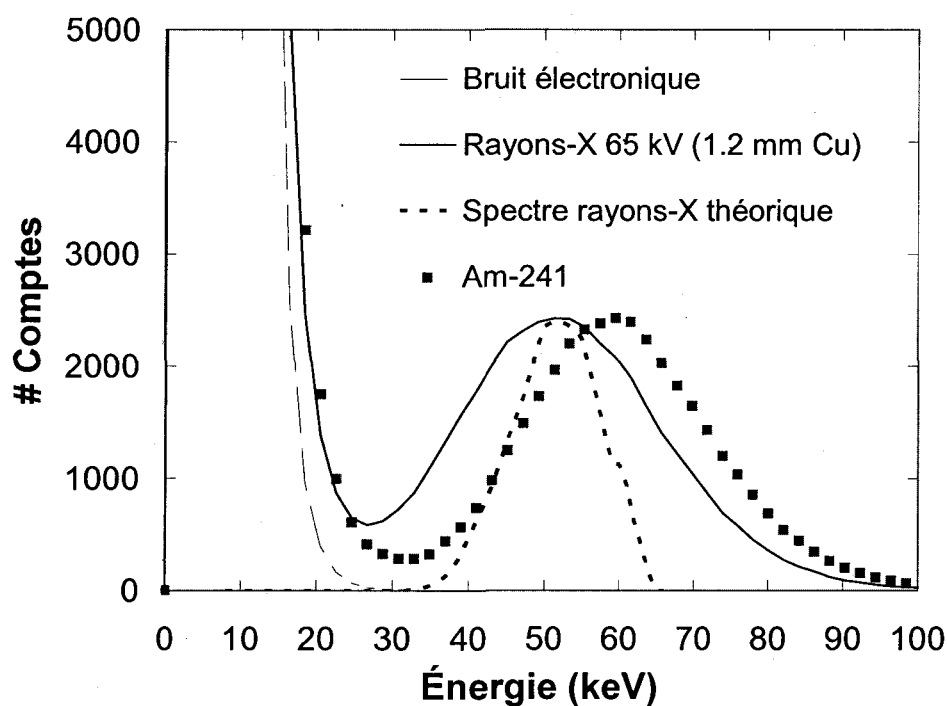


Figure 4-1 : Spectres en énergie typiques obtenus avec le détecteur LabPET™ ayant seulement du LYSO.

Il est possible d'apprécier l'effet de l'empilement en visualisant les signaux avec

le mode oscilloscope de l'interface utilisateur (Figure 4-2). À partir des signaux obtenus, il est possible de déterminer le temps de mise en forme du préamplificateur en considérant une constante de scintillation du LYSO d'environ 40 ns. Le temps de mise en forme obtenu est de 140 ns ce qui est tout de même proche de la valeur optimale de 100 ns déterminée dans la section 2.1.3 pour un scintillateur ayant une constante de temps rapide de 40 ns. Le temps de montée du signal est quant à lui d'environ 6 échantillons (1 échantillon à 45 MHz = 22.22 ns) ce qui donne environ 133 ns de temps de montée avec l'électronique numérique. Il est important de noter qu'entre la mesure de 25 μ A et 100 μ A, la valeur de référence a diminué d'environ 10 canaux de CAN. Ce phénomène, dont l'explication est inconnue, devient problématique lorsque le courant est très élevé puisque la valeur de référence devient nulle. Pour certains détecteurs, ce problème est très important et ils ne peuvent donc pas soutenir des taux de comptage importants. L'effet sur la déviation de la statistique de Poisson théorique par rapport à la statistique de comptage expérimentale devient de plus en plus important à mesure que le courant est augmenté (Figure 4-3). C'est donc dire qu'à haut taux de comptage, la déviation statistique expérimentale est plus élevée que ce qui est attendu. Dans le cadre d'une analyse de la DQE, ce résultat montre qu'à haut taux de comptage, les détecteurs dévieront significativement de la statistique de Poisson et donner une DQE plus faible. Ces résultats ont été obtenus en effectuant 100 mesures de taux de comptage avec le tube à une valeur de courant donnée. Ceci impose donc la valeur limite du taux de comptage auquel devrait être opéré l'appareil et donne un estimé de la DQE expérimentale pour l'appareil TDM en mode comptage sans considérer l'efficacité de détection. Les mesures ont été effectuées sur 12 canaux plutôt que 16 puisque 4 canaux ne se trouvaient pas dans le champ de vue du flux de rayons-X. À la valeur de plus faible courant (50 μ A), la déviation est d'environ

5% par rapport à la statistique de Poisson. Ceci est dû non seulement au temps mort, mais peut aussi trouver sa cause dans les fluctuations en tension ou courant inhérentes au tube à rayons-X ou encore à des fluctuations de gain de la PDA lors de la mesure.

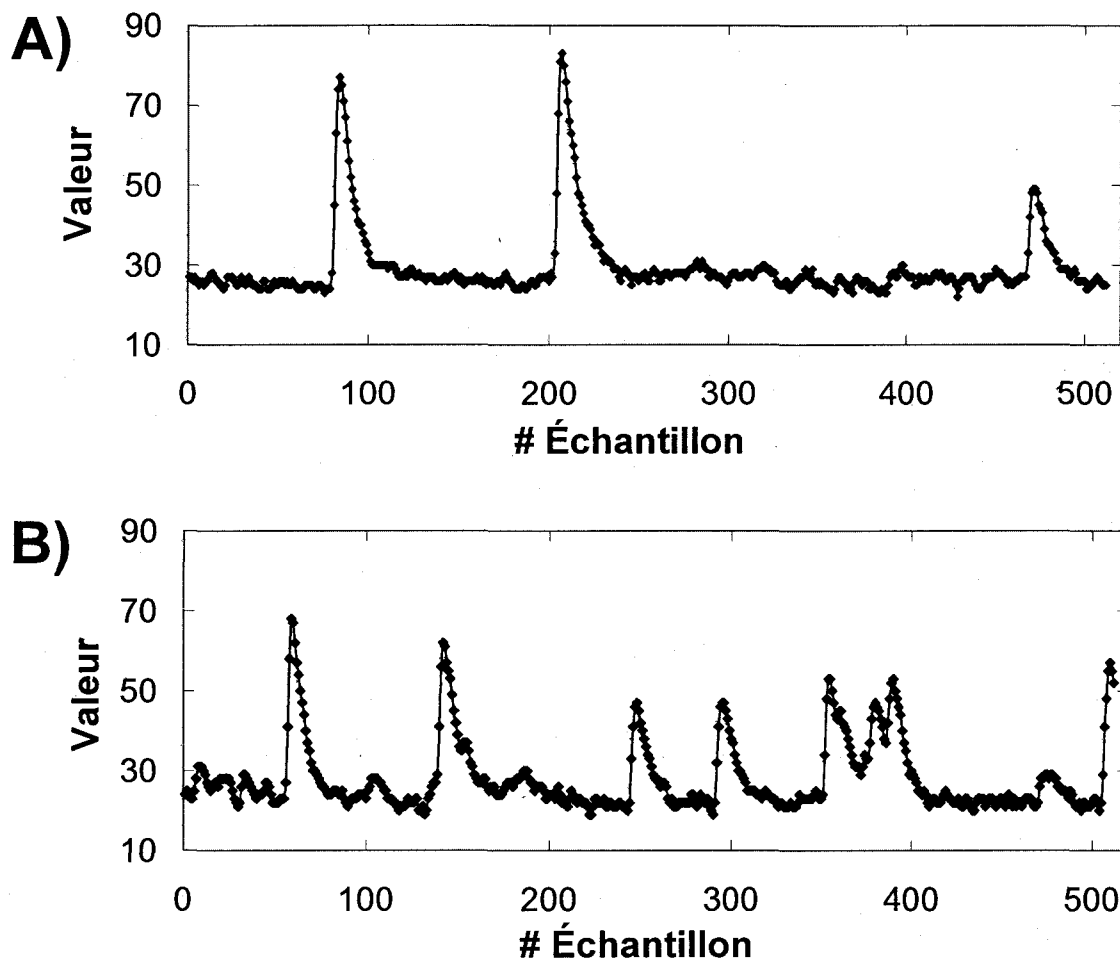


Figure 4-2 : Signaux obtenus pour un courant de A) 25 μA et B) 100 μA . Il est plus facile d'identifier l'effet d'empilement lorsque le courant augmente.

Un autre effet d'importance avant d'évaluer le temps mort du système est la déformation du spectre d'énergie en fonction du taux de comptage (Figure 4-4). Le deuxième algorithme préserve de manière nettement supérieure au premier algorithme l'allure du spectre en énergie à haut taux de comptage. La déformation du spectre en énergie à haut taux de comptage par le premier algorithme aura pour effet de rejeter

plusieurs bons événements étant donné que le seuil est fixe au cours des mesures.

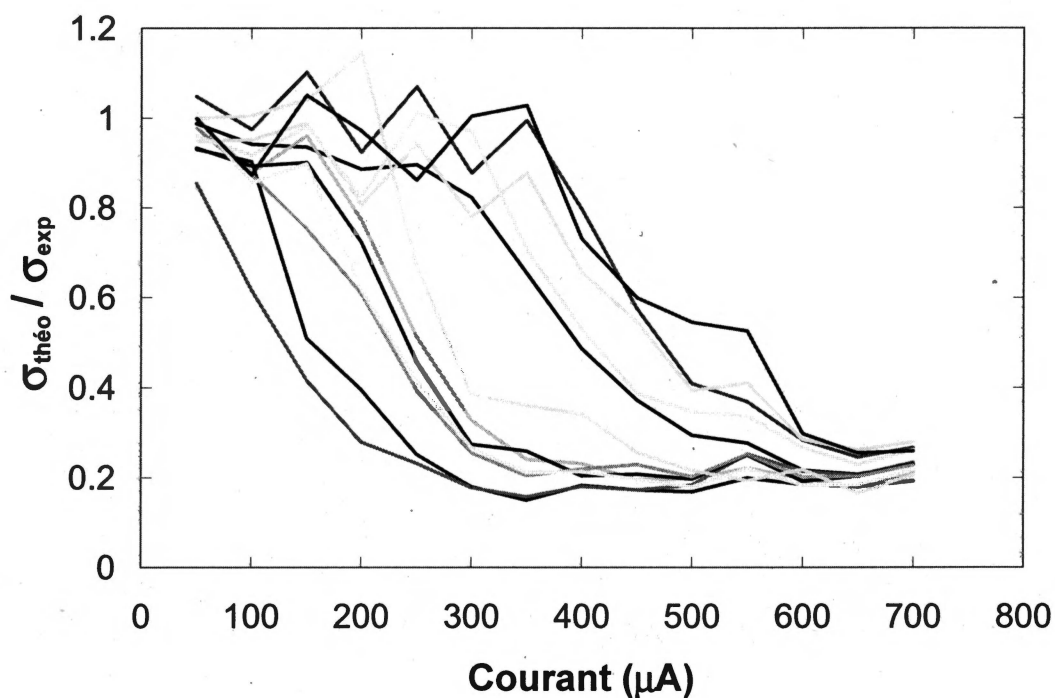


Figure 4-3 : Rapport de la déviation standard du taux de comptage expérimental par rapport à la statistique de Poisson pour 12 canaux se trouvant sur une même carte analogique.

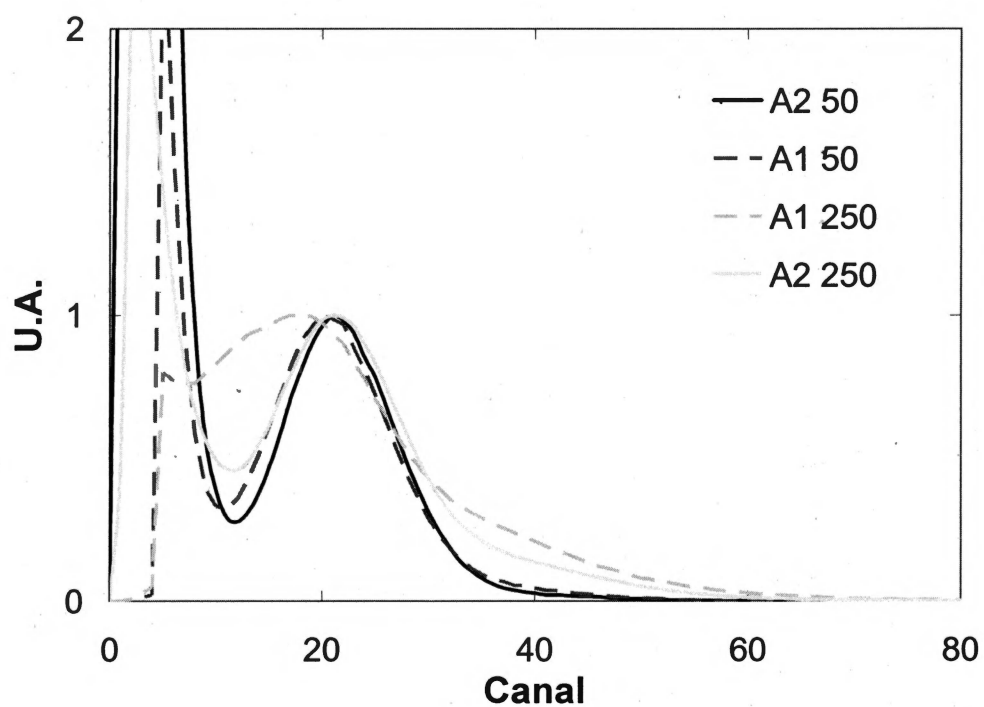


Figure 4-4 : Spectre en énergie mesuré par l'algorithme 1 (A1) et l'algorithme 2 (A2) pour différentes valeurs de courant.

La valeur du temps mort pour les deux algorithmes est déterminée en variant le courant du tube à rayons-X de 20 μA à 500 μA et en mesurant le taux de comptage (Figure 4-5). Tel qu'attendu, le deuxième algorithme permet d'atteindre des taux de comptage beaucoup plus élevés que le premier. Puisque le premier algorithme utilise un veto de 8 échantillons, cet algorithme de comptage est non-paralysable étant donné que l'empilement des signaux n'a aucun effet sur la lecture d'une seconde mesure après les 8 échantillons. Pour ce qui est du deuxième algorithme, il devrait en principe se comporter comme un modèle paralysable étant donné la présence du préamplificateur de charges. Cependant, l'analyse du signal se fait au moment où la pente descendante de l'exponentielle est appliquée. Il est donc plus difficile de déterminer si la principale composante de cet algorithme est paralysable ou non. Toujours est-il qu'à des taux de comptage peu élevés (lorsque $n \ll 1/\tau$) les deux algorithmes ont des comportements semblables et le temps mort a été obtenu en traçant l'inverse du taux de comptage 'idéal' en fonction de l'inverse du taux de comptage mesuré de telle sorte que le temps mort est déterminé selon l'abscisse à l'origine puisque :

$$1/n = 1/m - \tau \quad (4.1)$$

Les temps morts obtenus sont de 140 ns et 516 ns pour l'algorithme avec mise en forme du signal et l'algorithme avec veto (Figure 4-6 et Figure 4-7). Le temps mort de 140 ns est très près du résultat attendu puisque le temps de montée du signal est d'environ 133 ns.

Puisque l'algorithme avec mise en forme du signal (algorithme #2) possède un temps mort beaucoup plus faible et traite mieux les événements en général, il sera préféré pour l'obtention d'images TDM en mode comptage avec la deuxième version du simulateur.

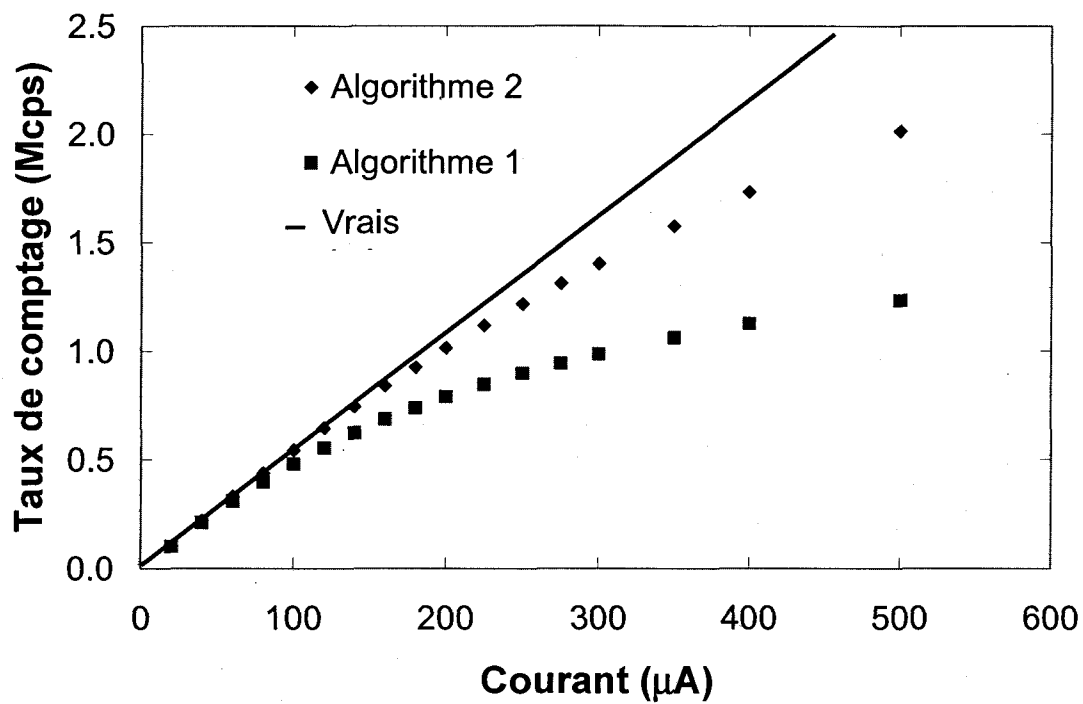


Figure 4-5 : Taux de comptage de l'algorithme avec veto (Algorithme 1) et de l'algorithme avec mise en forme du signal (Algorithme 2) en fonction du courant appliqué au tube à rayons-X.

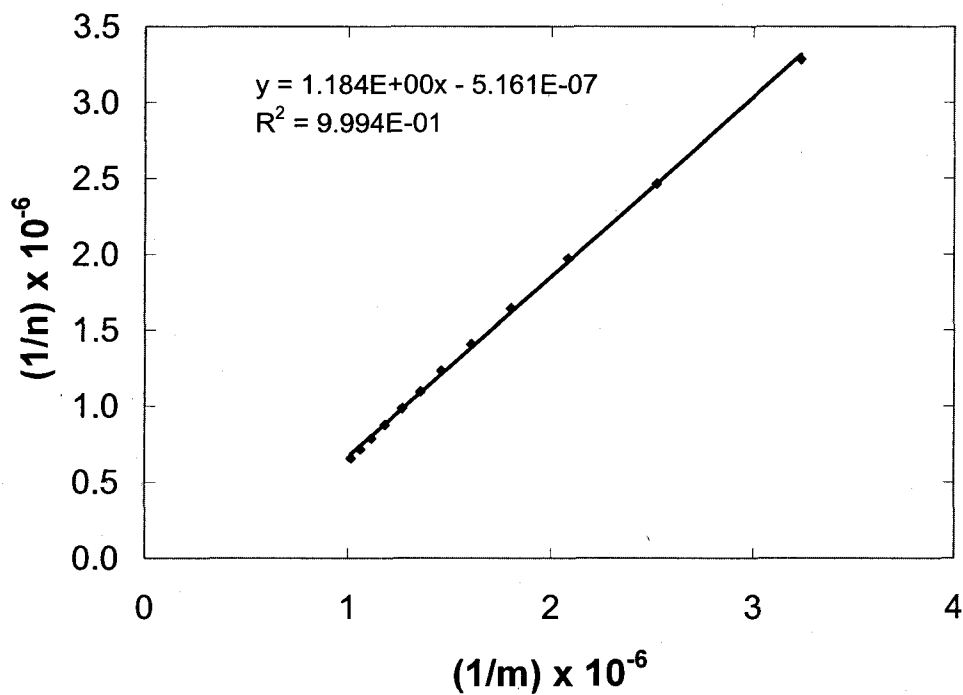


Figure 4-6 : Inverse du nombre d'événements vrais en fonction de l'inverse du nombre d'événements détectés pour l'algorithme de comptage avec veto.

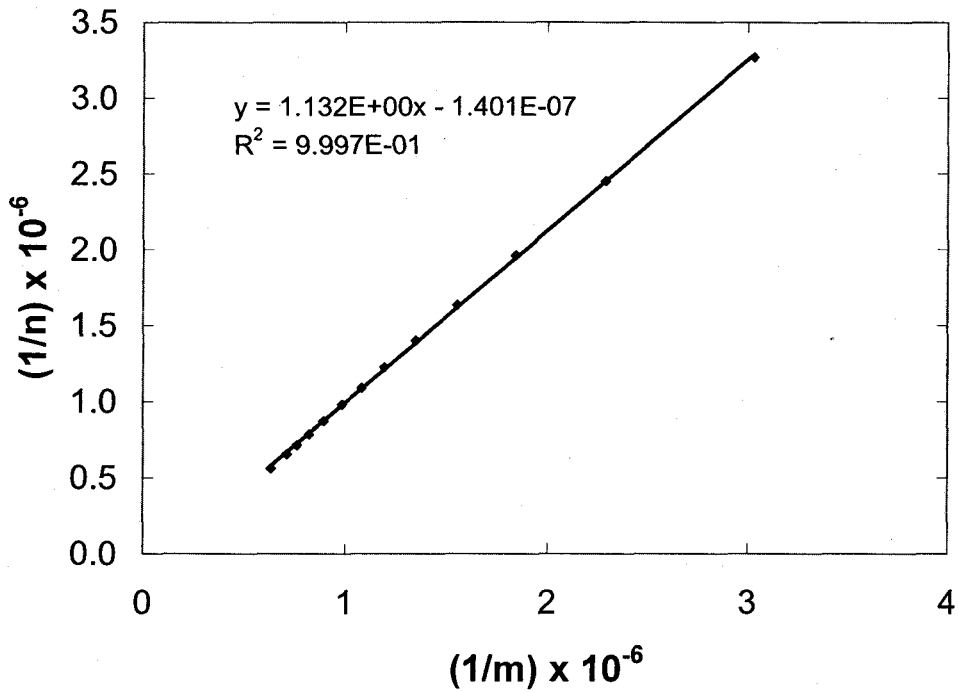


Figure 4-7: Inverse du nombre d'événements vrais en fonction de l'inverse du nombre d'événements détectés pour l'algorithme de comptage avec mise en forme du signal.

4.2 Caractérisation du simulateur en mode TEP

Le mode oscilloscope de l'interface utilisateur est utilisé afin d'obtenir un signal typique de 511 keV en mode TEP (Figure 4-8). Ce signal possède un temps de montée quasiment identique au mode TDM, mais un temps de descente beaucoup plus long, soit environ 5 μ s. Cependant ce long temps de descente n'incommode pas l'acquisition en mode TEP puisque le flux de photons interagissant dans le scintillateur est beaucoup plus faible qu'en mode TDM. À l'aide de ce signal, il est possible de déterminer que le gain du préamplificateur est d'environ 7.5 fois moins élevé en mode TEP en comparant les signaux obtenus en mode TDM avec une source de ^{241}Am (59.5 keV).

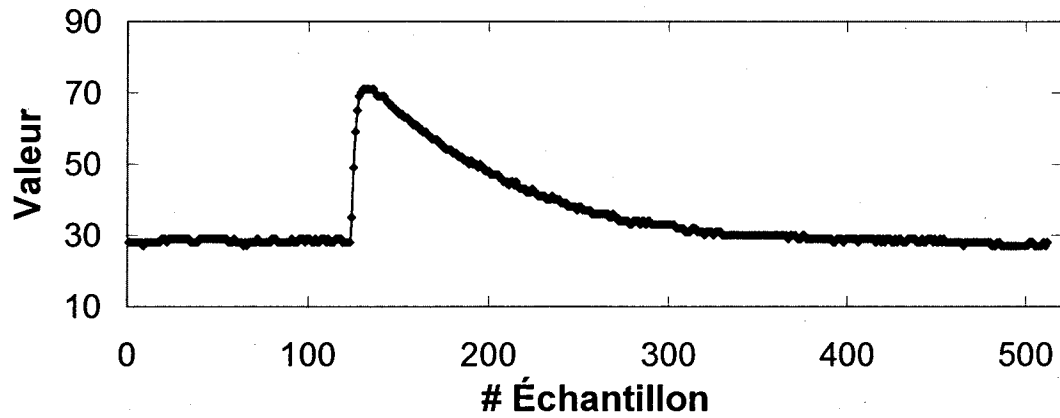


Figure 4-8 : Signal de 511 keV numérisé avec le préamplificateur de charges en mode TEP. Les échantillons sont obtenus à une fréquence de 45 MHz, soit avec une intervalle de 22.2 ns.

Un spectre en énergie typique obtenu avec une source de ^{68}Ge (511 keV) est montré à la Figure 4-9. La résolution en énergie obtenue est de 18 %, ce qui est obtenu typiquement avec un montage analogique (PEPIN¹, 2007).

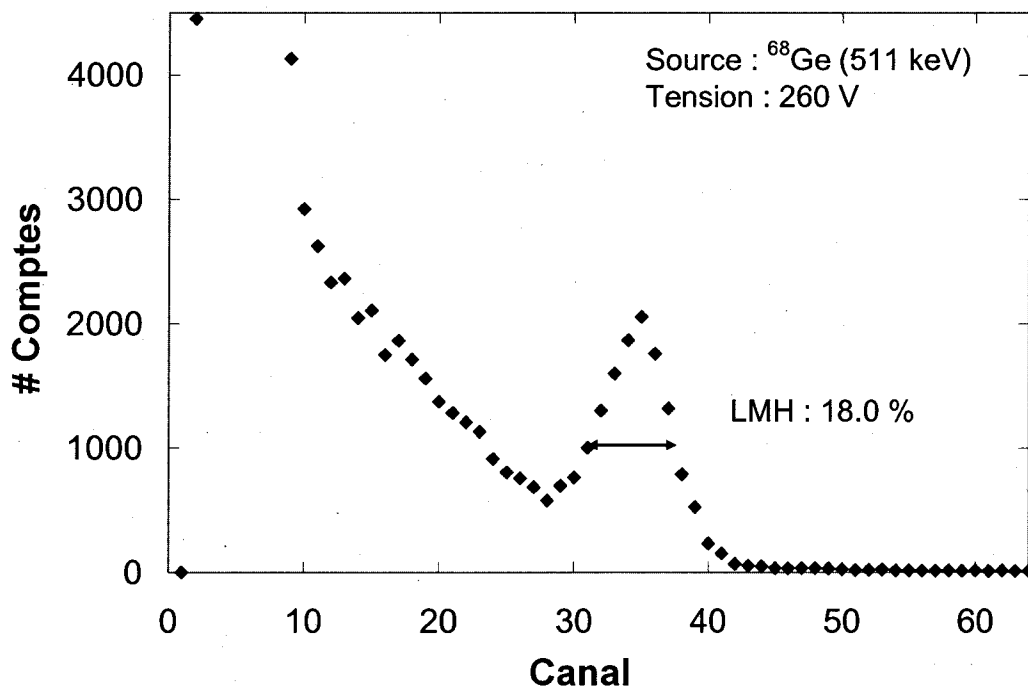


Figure 4-9 : Spectre en énergie typique pour un détecteur LabPET™ ne comportant que du LYSO.

Les spectres en temps pour les différentes lignes de réponse ont ensuite été

obtenus (Figure 4-10). La résolution en temps moyenne est de 7.5 ns, ce qui est comparable à ce qui est obtenu sur le LabPET™ pour une paire LYSO-LYSO soit 6.6 ns (BERGERON, 2008). L'obtention de signaux convenables en mode TEP permet d'envisager la réussite de l'acquisition en mode TEP avec le simulateur TEP/TDM.

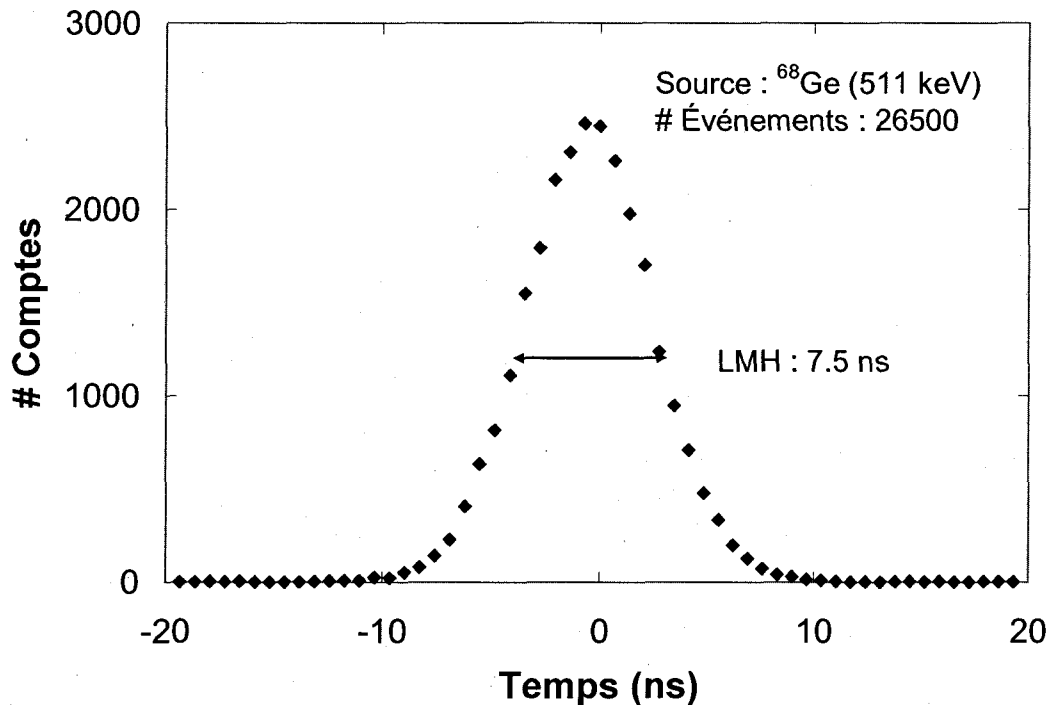


Figure 4-10: Spectre en temps typique obtenu pour une ligne de réponse en coïncidence LYSO-LYSO.

4.3 Images TDM obtenues avec la première version du simulateur

Lors des premières expérimentations avec les deux modules LabPET™, le deuxième algorithme de comptage n'était pas encore disponible alors celui avec le veto a été utilisé. Les premières mesures ont quand même permis de tirer d'intéressantes conclusions quant à la résolution spatiale et la qualité d'image pouvant être obtenue. Afin d'obtenir une mesure de la résolution spatiale, une image d'un mince fil de tungstène de 250 μm a été obtenu afin de caractériser la résolution spatiale du simulateur (Figure 4-11).

L'image a été obtenue d'après les paramètres du Tableau 3-3 avec un temps d'acquisition de 1 seconde par projection et un échantillonnage de 1 mm. La FDP a ensuite été obtenue en obtenant le profil de l'image reconstruite (Figure 4-12).

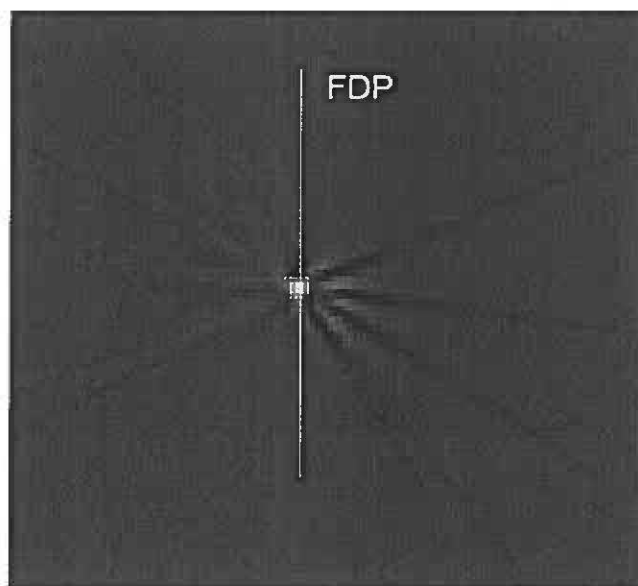


Figure 4-11 : Image reconstruite d'un mince fil de tungstène par l'algorithme FBP.

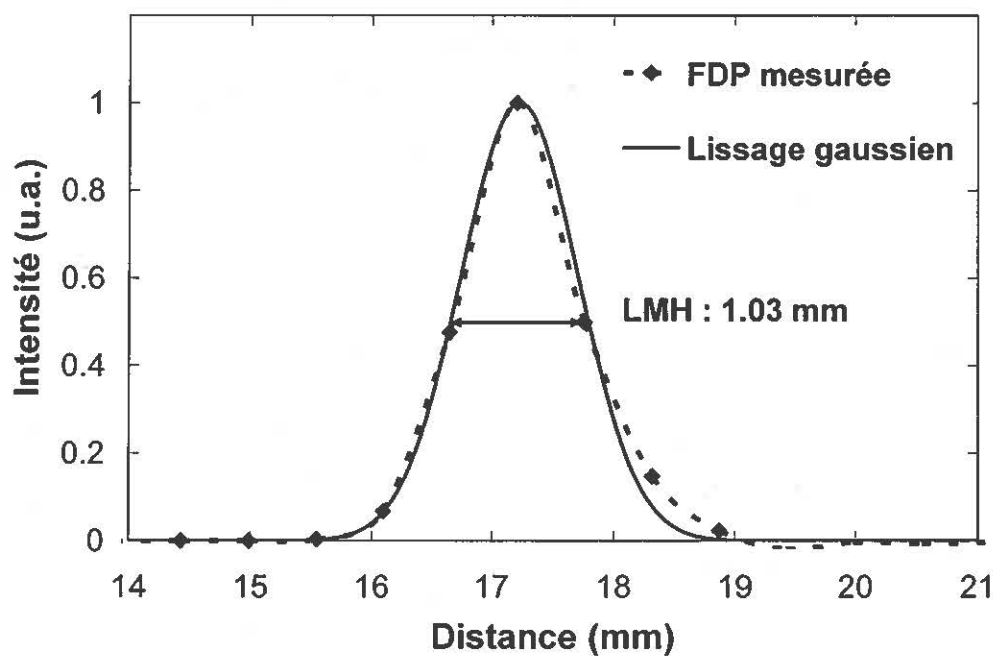


Figure 4-12 : Profil de la FDP mesurée expérimentalement avec une fonction gaussienne ajustée.

Quoiqu'imparfaite, la FDP a été utilisée afin d'obtenir la FTM expérimentale. Afin d'y parvenir, une fonction gaussienne a été ajustée à la courbe puis la transformée de Fourier a été effectuée. La FTM expérimentale correspond tout de même bien à la FTM théorique puisque des valeurs de $FTM_{10\%}$ de 0.71 mm^{-1} et 0.73 mm^{-1} ont été obtenues (Figure 4-13). L'ouverture effective à 50% est de 0.52 mm pour la courbe théorique et 0.65 mm pour l'expérimentale.

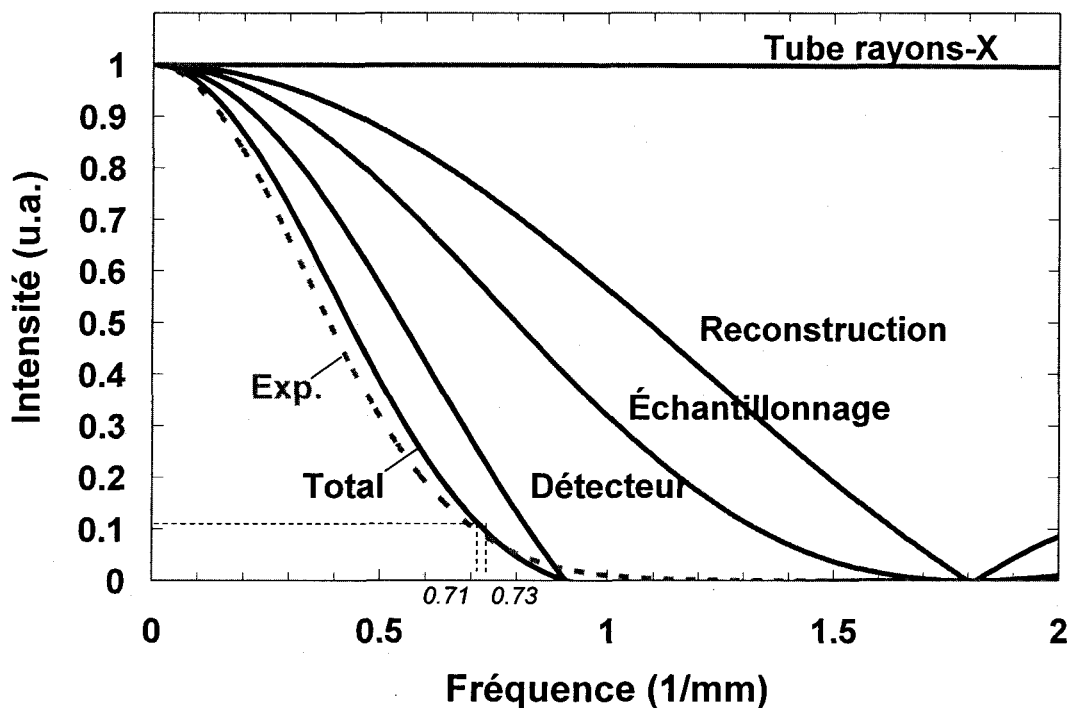


Figure 4-13 : Comparaison de la FTM théorique et expérimentale.

Par la suite, une image d'une mire de résolution ayant des trous de 1, 2, 3, 4, et 5 mm a été obtenue (Figure 4-14) avec les paramètres résumés au Tableau 3-3 et un temps d'acquisition de 1 seconde par projection. Le trou de 1 mm est facilement identifiable au niveau de l'image ce qui permet de conclure qu'il est possible d'obtenir une résolution

spatiale deux fois plus petite que la dimension du détecteur de 2 mm lorsqu'un facteur d'agrandissement de deux est utilisé.

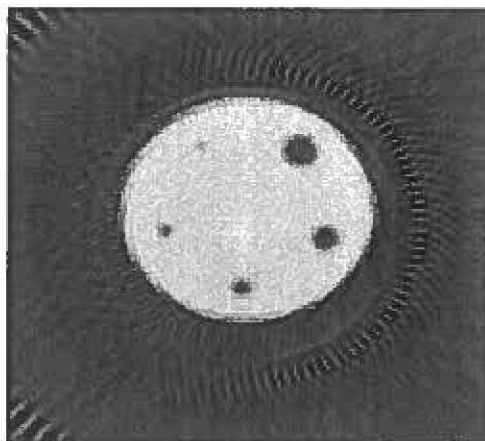


Figure 4-14 : Image reconstruite de la mire de résolution ayant des trous de 1, 2, 3, 4 et 5 mm.

Une image de la mire de contraste a ensuite été obtenue (Figure 4-15) avec les paramètres résumés au Tableau 3-3 et un temps d'acquisition de 1 seconde par projection. Il est possible de distinguer les différents matériaux consistant en des tiges de 3 mm de diamètre. Les valeurs en HU des différents matériaux sont présentées au Tableau 4-1. Ces matériaux ont été utilisés puisqu'ils s'apparentaient aux différents tissus humains. Par exemple, le téflon est semblable aux os mous, l'air aux tissus des poumons et les quatre autres matériaux aux tissus mous du corps humain (Figure 2-24).

La dernière image obtenue est celle d'un tube rempli d'eau afin de vérifier le niveau de bruit dans l'image en variant les temps d'acquisition par projections de 1 seconde à 5 secondes (Figure 4-16) et en utilisant les paramètres d'acquisition résumé au Tableau 3-3. Tel que mentionné dans la théorie à la section 2.2.5, la déviation standard est bien proportionnelle à l'inverse au carré du nombre de photons détectés et donc de la dose absorbée (Figure 4-17). La dose a été calculée en utilisant l'équation 2.60 d'après le nombre moyen de photons traversant le centre de l'objet. Un bruit d'environ 7 HU est

obtenu pour une dose calculée d'environ 0.7 mGy.

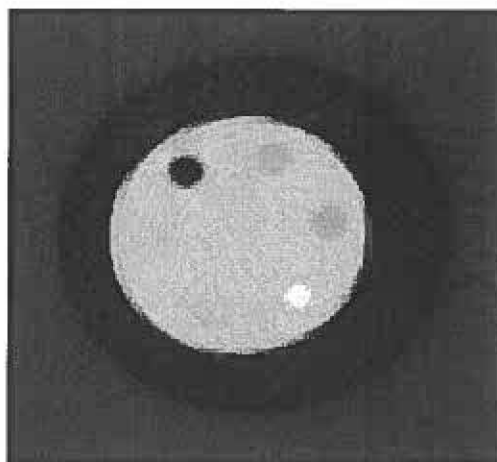


Figure 4-15 : Image reconstruite de la mire de Plexiglas possédant des matériaux ayant différents coefficients d'atténuation.

Tableau 4-1 : Valeurs d'atténuation obtenues pour les matériaux de la mire de contraste.

	Moyenne (HU)	Déviati Standard (HU)	Densité (g/cm ³)
1. Air	-967.0	17.5	1.2 x 10 ⁻³
2. Polystyrène	-89.5	17.6	1.06
3. Polyéthylène	-123.6	18.4	0.93
4. Téflon	306.4	37.1	2.25
5. Nylon	58.0	15.8	1.15
6. Polycarbonate	35.5	16.0	1.2
Plexiglas	107.6	18.1	1.19

Les images présentées dans ce chapitre ont permis de conclure qu'il était possible d'obtenir des images TDM de bonne qualité avec une électronique et des détecteurs TEP fonctionnant en mode comptage de photons. Ces images sont les premières de leur genre et ont fait l'objet de la publication suivante (BÉRARD, 2006).

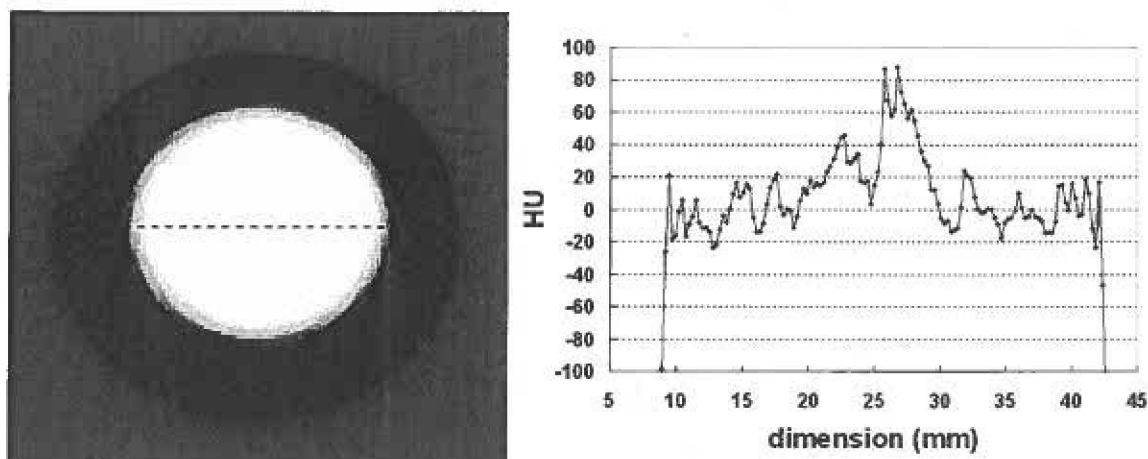


Figure 4-16 : Image reconstruite d'un cylindre rempli d'eau (à gauche) et le profil d'une ligne centrale (à droite).

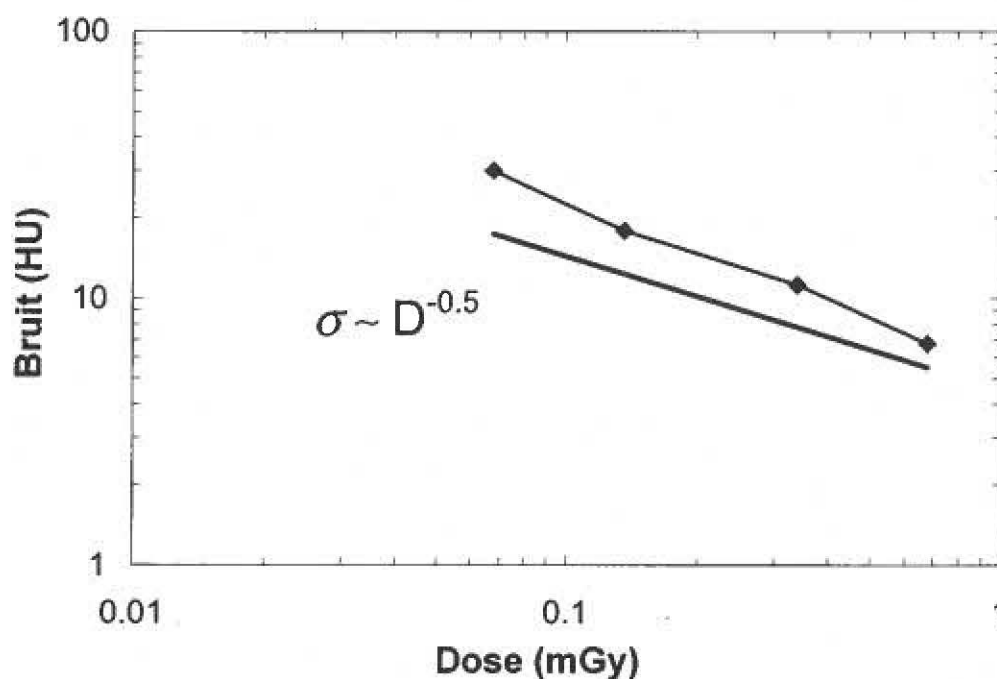


Figure 4-17 : Bruit mesuré d'une image reconstruite d'un cylindre d'eau en fonction de la dose absorbée.

4.4 Mesure de la dose avec la deuxième version du simulateur

La dose instantanée a été obtenue à l'aide de la chambre à ionisation au centre du cylindre tel que décrit à la section 3.8 pour différentes valeurs de courant (Figure 4-18) et en effectuant cette mesure sur une tranche d'une épaisseur de 1 cm (le reste de la chambre

à ionisation était protégée par une épaisse couche de plomb). La dose instantanée obtenue pour un cm est de $0.012 \mu\text{Gy}/(\text{sec} \times \mu\text{A})$. Avec la géométrie utilisée qui doit tenir compte du nombre de projections pour obtenir une seule image, il faudra donc multiplier la dose instantanée par le nombre de projections et la largeur de la tranche en centimètre.

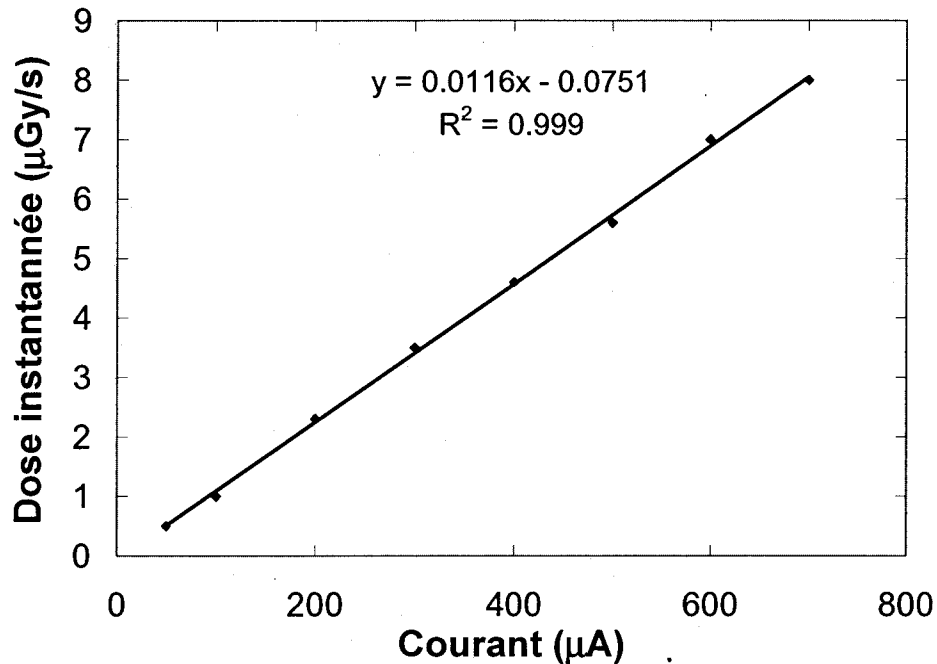


Figure 4-18 : Dose instantanée mesurée en fonction du courant appliqué au tube à rayons-X.

4.5 Images TDM obtenues avec la deuxième version du simulateur

Des images d'une mire d'eau ont été obtenues afin de déterminer le bruit de nos images en fonction de la dose absorbée. La différence majeure dans cette mesure comparativement à la précédente réside dans le détecteur LabPET™ adapté à la détection de rayons-X et l'usage du nouvel algorithme de reconstruction d'images itératif. La première image a été obtenue à l'aide de 360 projections, 1 seconde par projection avec un courant de 20 μA . L'épaisseur de la tranche était de 2 mm. L'image a nécessité 17.3 μGy et le bruit au centre de l'image est de 13.6 HU. La seconde image a été obtenue avec

la fente de 1 mm avec 360 projections, 1 seconde par projection à 50 μA pour une tranche de 0.5 mm. L'image a nécessité une dose de 10.81 μGy et le bruit au centre de l'image est de 17.7 HU (Figure 4-19).

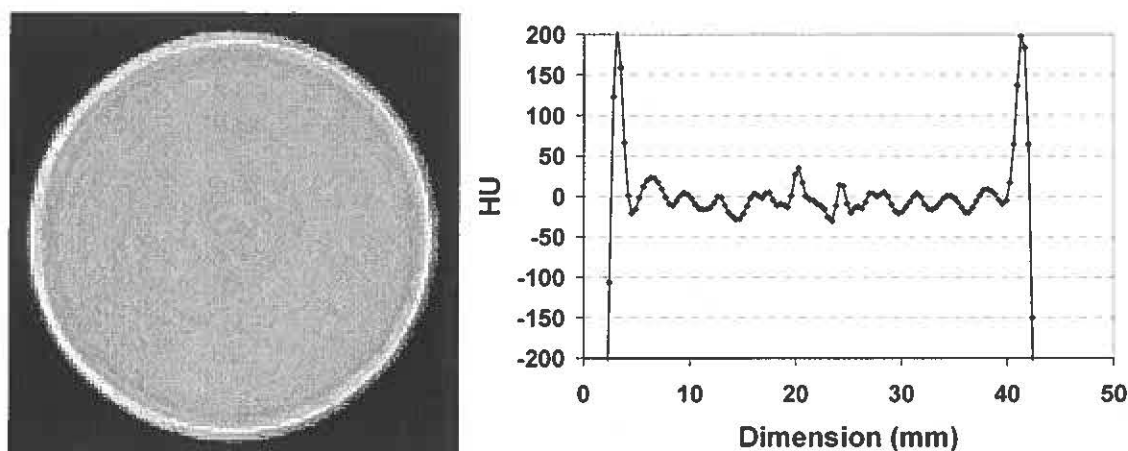


Figure 4-19 : Mire d'eau obtenue avec une dose de 10.81 μGy (à gauche) et le profil d'une ligne centrale (à droite).

Plusieurs images d'une souris d'environ 20 g ont été obtenues en balayant celle-ci selon l'axe z. Le temps de la session d'imagerie a été d'environ 4h, soit 180 secondes par image obtenue à l'aide de 180 projections de 0.5 seconde de temps d'acquisition. La souris entière a nécessité l'acquisition de 80 images. La dose totale utilisée fut 0.52 mGy, donc environ vingt fois plus faible que la limite de 1 cGy mentionnée précédemment à la section 2.3. Le logiciel ImageJ a été utilisé afin d'obtenir le rendement en 3 dimensions tel que présenté en A) et B) pour différents seuils de visualisation (Figure 4-20). Quelques images de coupes transaxiales en C), D) et E) sont présentées afin de montrer le faible niveau de bruit dans les images. Certaines structures de la souris sont identifiables telles les mandibules de la mâchoire, la cage thoracique et ce qui semble être les poumons (rempli d'un liquide étant donné que la souris était morte) et des poches d'air à l'intérieur

des intestins.

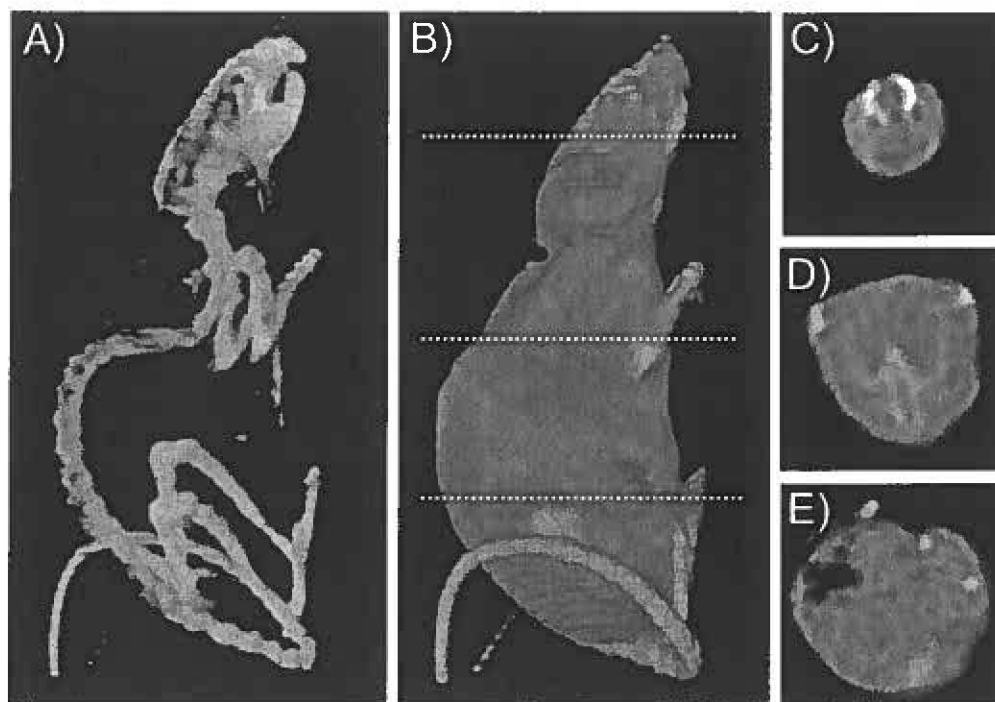


Figure 4-20 : Différentes images d'une souris de 20 g obtenues sur le simulateur TEP/TDM. Des tranches permettent d'identifier différentes structures telles; C) les mandibules de la mâchoire, D) la cage thoracique et E) les intestins.

Après que ces images aient été obtenues et que l'utilité du nouvel algorithme de reconstruction itératif eut été démontrée, il devenait possible de considérer la fusion d'images TEP et TDM.

4.6 Fusion d'images TEP/TDM

Les premières images TEP/TDM ont été obtenues avec la mire Ultra-Micro Hot Spot Phantom™ avec une activité de 74 MBq (Figure 4-21). Une acquisition TEP complète a été obtenue en faisant 6 projections de 10 minutes. Après l'obtention de l'image TEP, la carte d'acquisition TEP #2 était tournée afin de laisser place au tube à

rayons-X pour obtenir l'image TDM avec les paramètres indiqués au Tableau 3-4 et une dose d'environ 17.3 μ Gy. Puisque les deux images étaient obtenues dans le même plan, mais selon des axes centraux différents, une simple rotation d'image était nécessaire pour mener à la fusion. Il est possible de distinguer les trous de 1 mm en mode TDM et les trous de 1.35 mm en mode TEP. Les trous de petite dimension en mode TEP semblent souffrir du peu de statistique sur les côtés de l'objet tel que mentionné dans la section 3.4. D'autres problèmes tel l'alignement peut expliquer le manque de netteté des trous de petites dimensions.

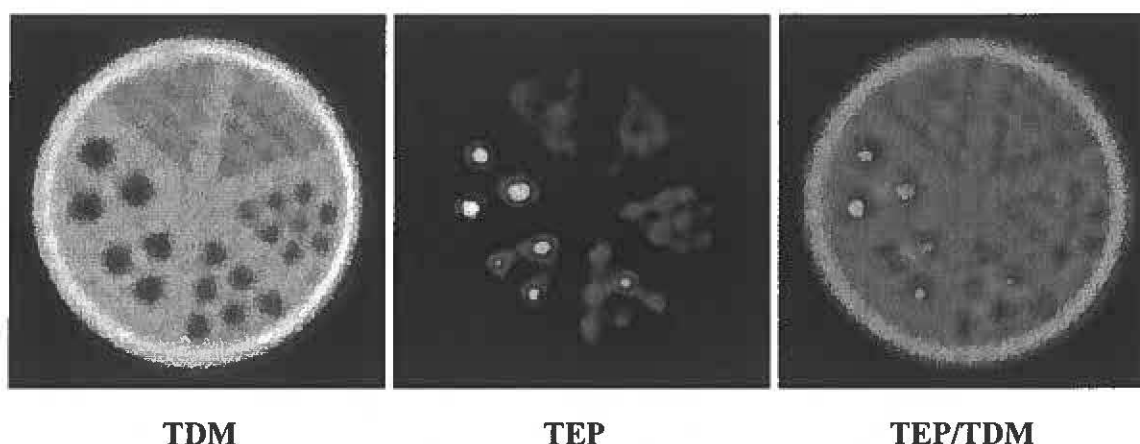


Figure 4-21 : Images TDM (à gauche), TEP (au centre) et TEP/TDM fusionnées (à droite) de la mire Ultra Micro Hot Spot Phantom™ ayant des trous de 0.75, 1.0, 1.35, 1.7, 2.0 et 2.4 mm.

Les images TEP biologiques ont d'abord été obtenues en injectant une première souris avec du Na^{18}F (74 MBq) qui est un radiotraceur s'accumulant préférentiellement dans les os. Une session d'imagerie TEP d'environ une heure a suivi en prenant soin d'aligner les deux cartes d'acquisition au niveau des poumons de l'animal. La carte d'acquisition TEP #2 était ensuite tournée afin de laisser place au tube à rayons-X. L'image TDM a été obtenue selon paramètres résumés au Tableau 3-4 et une dose d'environ 17.3 μ Gy. Tel que présenté à la Figure 4-22, il est possible de bien distinguer le

sternum et la colonne vertébrale de la souris.

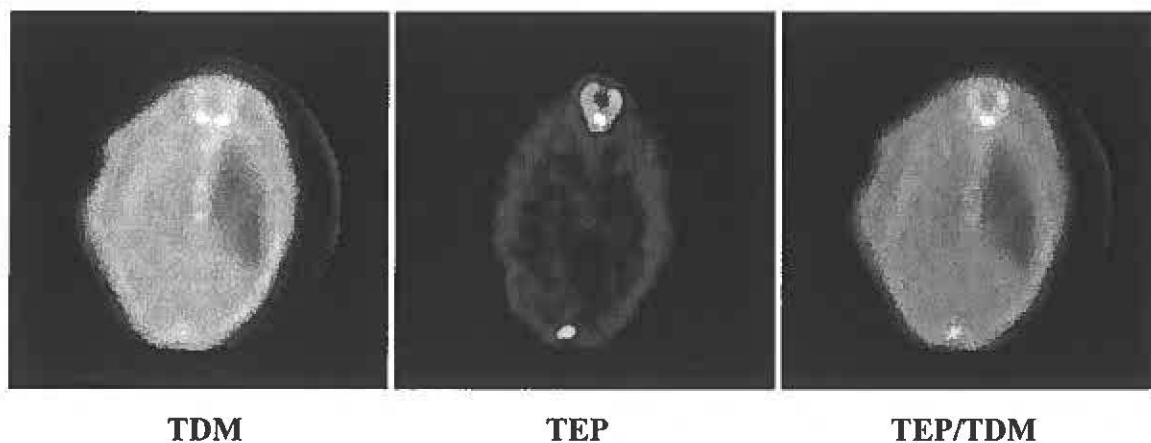


Figure 4-22 : Images TDM (à gauche), TEP (au centre) et TEP/TDM fusionnées (à droite) d'une souris injectée au Na^{18}F . L'image a été obtenue au niveau des poumons de l'animal.

Pour une autre souris, les cartes d'acquisition TEP ont été alignées à la hauteur du cœur de la souris. La séquence d'acquisition d'images était identique à celle des poumons. Sur les images suivantes obtenues avec 74 MBq de FDG (Figure 4-23), il est possible de distinguer autant en TDM qu'en TEP le contour du cœur de la souris démontrant l'utilité de la TDM afin de localiser le radiotraceur TEP.

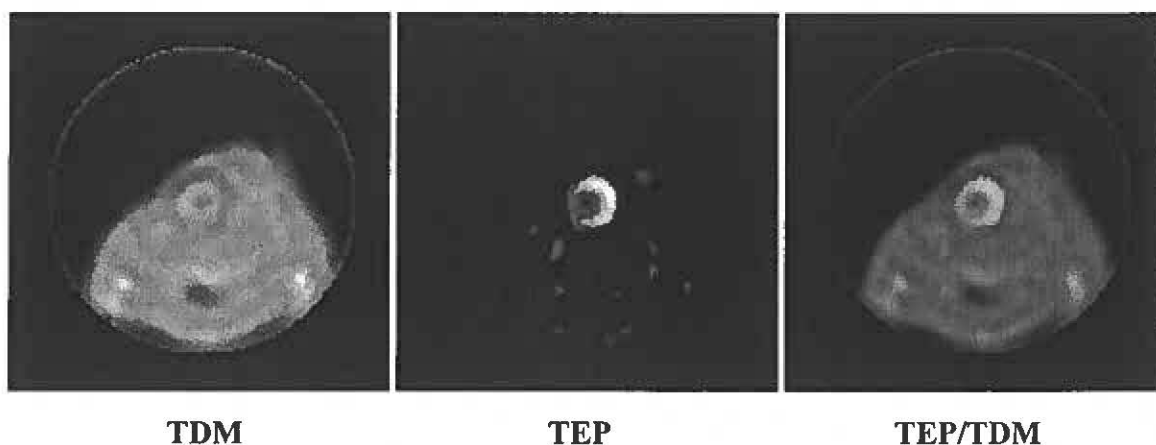


Figure 4-23 : Images TDM (à gauche), TEP (au centre) et TEP/TDM fusionnées (à droite) d'une souris injectée au FDG. L'image a été obtenue au niveau du cœur de l'animal.

Les images fusionnées présentées dans ce chapitre sont les premières images

TEP/TDM biologiques à être obtenues à partir d'un détecteur et d'une électronique TEP unique. L'activité de 74 MBq utilisée pour obtenir l'image TEP était très élevée afin d'obtenir une statistique suffisante pour procéder à la reconstruction de l'image. Une activité de 7.4 MBq est couramment utilisée pour des examens avec du FDG ce qui contribuerait à une dose de 10.6 cGy (TASCHEREAU, 2007). La faible dose TDM utilisée pour ces acquisitions permet de limiter l'utilisation de celle-ci puisque des doses de 9 cGy sont habituellement administrée en TDM (TASCHEREAU, 2007).

4.7 Caractérisation optoélectronique du détecteur LabPET II

Les premiers résultats présentés ont été fournis par la compagnie PerkinElmer. On y retrouve les mesures de gain, courant d'obscurité, bruit d'obscurité et rendement quantique à une longueur d'onde de 430 nm pour un même module sans le bloc de scintillateur. Une méthode détaillée pour obtenir ces mesures peut être retrouvée à la référence suivante (PEPIN¹, 2007). Puisque les performances peuvent changer dépendamment de la localisation des pixels dans la matrice, les valeurs moyennes de ceux-ci ont été regroupées dans un tableau selon qu'ils se trouvaient dans un coin, sur le côté ou dans le centre d'une matrice 4×8 de la PDA.

Les premiers résultats rapportés sont ceux du gain d'un module pour deux tensions différentes d'une différence d'environ 20 Volts (Figure 4-24) et les valeurs moyennes sont rapportées dans le Tableau 4-2. Le rendement quantique des deux matrices de ce module à 430 nm était de 43% pour la matrice de PDA #1 et 44% pour la matrice de PDA #2. La première matrice de PDA du module a un gain uniforme d'une valeur moyenne de 96 et

une déviation de la valeur maximale et minimale de 27% tandis que la seconde PDA possède un gain moyen de 90 et une déviation de la valeur maximale et minimale de 33%. Ceci est une condition importante d'opération puisque contrairement au module LabPET™, les différents pixels ne peuvent pas être polarisés indépendamment, donc il sera impossible d'ajuster les gains et la plage de fonctionnement de manière optimale pour chaque pixel. La tension devra donc être ajustée pour le pixel ayant la tension de claquage la plus élevée. On note qu'il n'y a pas de différence significative, tout dépendant de la localisation des pixels dans la matrice. Lorsque la tension appliquée est augmentée d'une vingtaine de Volts, les gains atteignent une valeur moyenne dans les environs de 180 et les déviations de gains deviennent de plus en plus importantes. La différence de gain maximal vs minimal atteint 50% ce qui peut devenir problématique. Il serait donc préférable d'opérer les matrices à un gain plus faible afin d'assurer l'uniformité des performances des différents pixels d'une même matrice de PDA.

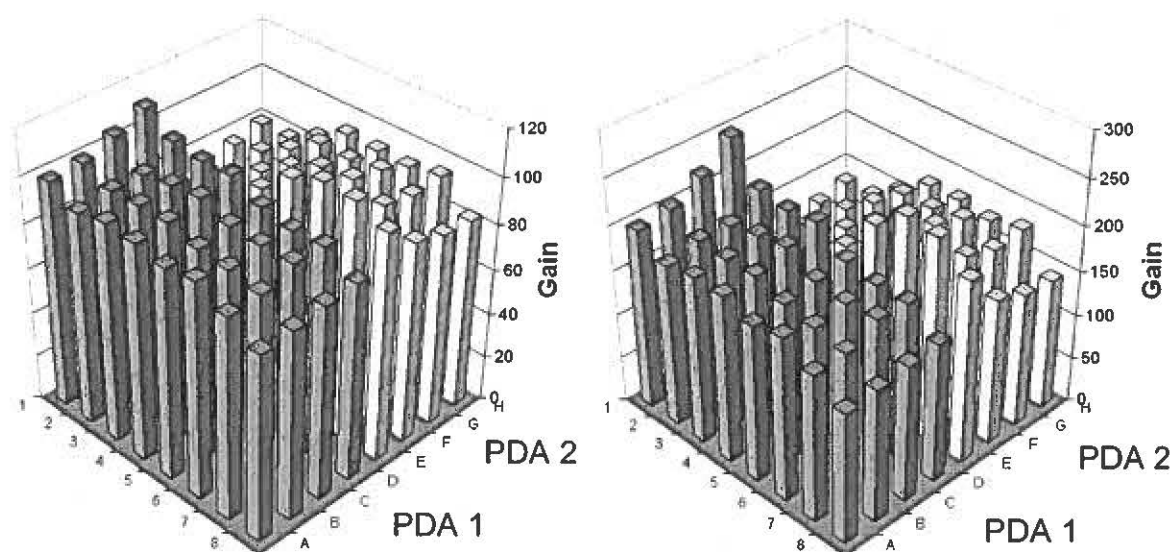


Figure 4-24 : Valeurs de gain de deux matrices de PDA à deux tensions différentes d'une vingtaine de volts.

Tableau 4-2 : Valeurs moyennes de gain de deux matrices à deux tensions différentes.

	APD 1	APD 2	APD 1	APD 2
Tension (V)	-308.4	-298.4	-327.2	-316.5
Centre	95.6 ± 2.8	92.5 ± 7.9	184.5 ± 9.7	175.8 ± 25.2
Côté	95.9 ± 6.5	89.5 ± 10.5	186.1 ± 21.5	167.6 ± 35.5
Coin	95.1 ± 13.4	84.4 ± 11.7	188.0 ± 48.6	150.3 ± 37.0
Total	95.7 ± 6.3	90.0 ± 9.8	185.7 ± 22.1	168.5 ± 32.1
(Max-Min)/Max	0.27	0.33	0.42	0.50

Les valeurs de courant d'obscurité à deux tensions différentes sont montrées à la Figure 4-25 et les valeurs moyennes sont tabulées dans le Tableau 4-3. En comparant les deux graphiques, on constate que même si le gain a quasiment doublé, le courant d'obscurité a peu varié, indiquant que le courant d'obscurité est principalement composé du courant de fuite de surface et non du courant de fuite de jonction puisque ce dernier est multiplié par le gain (équ. 2.21). Le courant d'obscurité est beaucoup plus important dans les pixels de côtés ainsi que dans les coins ce qui est un résultat attendu puisque ces pixels drainent les charges d'une plus grande surface de silicium. Ce problème aurait pu être minimisé par l'ajout d'un anneau de garde mais a été omis au prix d'un espace mort moins important pour chaque module. Les courants d'obscurité mesurés ont une valeur moyenne de 35 nA, ce qui est un peu élevé pour des pixels de cette dimension et peuvent poser problème puisque cela crée une valeur de plancher DC importante. Afin de régler ce problème, un certain nombre de composantes électroniques occupant une surface non négligeable doivent être ajoutées à la carte électronique.

Les valeurs de bruit d'obscurité mesurées sont présentées à la Figure 4-26 et les valeurs moyennes sont présentées au Tableau 4-4. Mis à part quelques pixels, les valeurs mesurées sont assez uniformes atteignant $0.13 \text{ pA/Hz}^{1/2}$ pour la première tension appliquée et $0.25 \text{ pA/Hz}^{1/2}$ pour la seconde tension. Le courant d'obscurité a donc doublé

lorsque le gain en a fait de même. Ceci est un résultat attendu puisque le courant de fuite de jonction est multiplié par le facteur d'excès de bruit qui lui est proportionnel à la valeur du gain (éq 2.22 et éq 2.23).

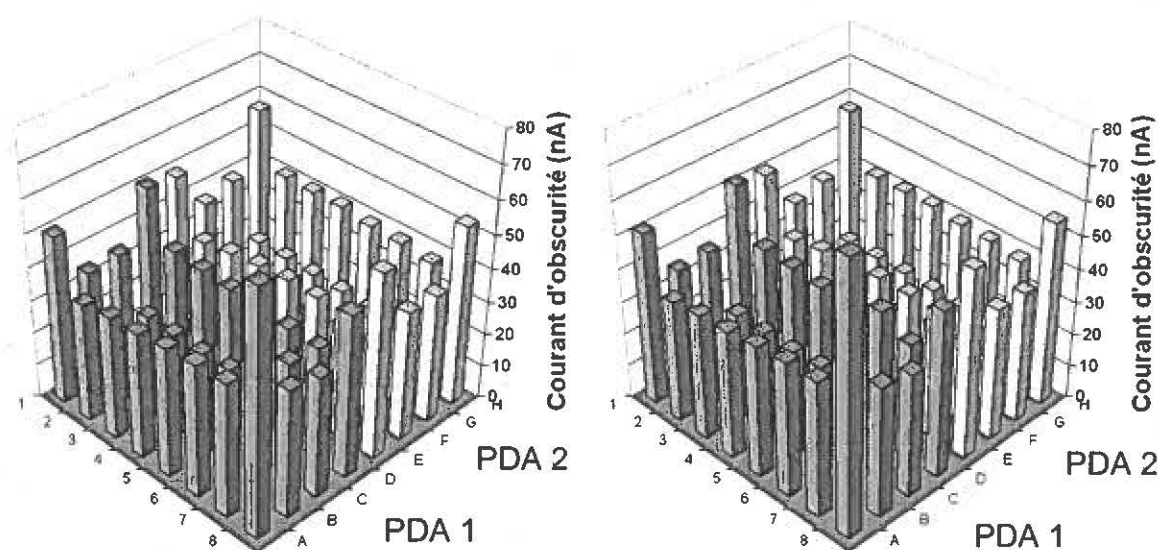


Figure 4-25 : Valeurs de courant d'obscurité de deux matrices de PDA à deux tensions différentes d'une vingtaine de volts.

Tableau 4-3 : Valeurs moyennes de courant d'obscurité (nA) de deux matrices à deux tensions différentes.

	APD 1	APD 2	APD 1	APD 2
Tension (V)	-308.4	-298.4	-327.2	-316.5
Centre	23.2 ± 3.8	24.2 ± 0.8	25.3 ± 7.9	25.0 ± 0.8
Côté	36.7 ± 1.9	39.9 ± 1.8	37.8 ± 1.8	39.8 ± 1.7
Coin	55.8 ± 10.9	54.4 ± 3.1	59.6 ± 15.5	55.5 ± 2.9

Les résultats fournis par PerkinElmer ont été obtenus sur des prototypes et sont sujets à amélioration au cours des prochains mois. Tel que mentionné précédemment, il s'agit de la première fois que de telles matrices de photodiodes sans anneau de garde étaient fabriquées et les procédés de fabrication peuvent encore être améliorés.

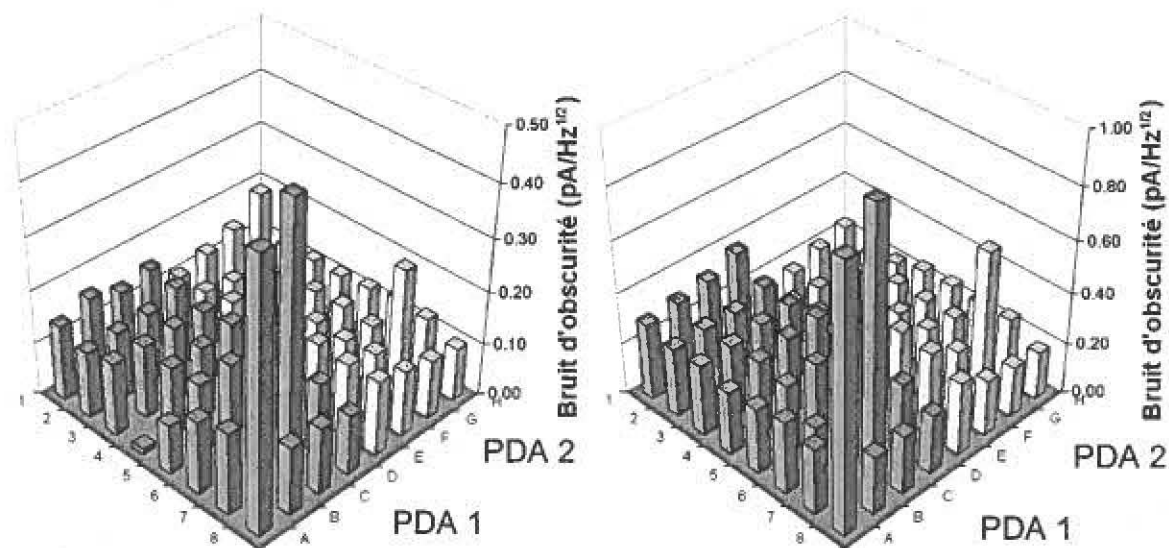


Figure 4-26 : Valeurs de bruit d'obscurité de deux matrices de PDA à deux tensions différentes d'une vingtaine de volts.

Tableau 4-4 : Valeurs moyennes de bruit d'obscurité ($\text{pA/Hz}^{1/2}$) de deux matrices à deux tensions différentes.

	APD 1	APD 2	APD 1	APD 2
Tension (V)	-308.4	-298.4	-327.2	-316.5
Centre	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.24 ± 0.03
Côté	0.13 ± 0.04	0.13 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.24 ± 0.05
Coin	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.04	0.31 ± 0.08	0.22 ± 0.05

4.8 Résolution en énergie et en temps du LabPET II

À la réception des blocs de cristaux à base de LYSO, PerkinElmer a ensuite collé ces blocs sur les matrices en s'assurant d'aligner le plus fidèlement possible les deux assemblages pixel à pixel. Quatre prototypes ont été fabriqués et différentes caractérisations ont pu être complétées.

Puisque les détecteurs possédaient une longue période de stabilisation (5 jours et plus) avant de voir la plupart des canaux fonctionner normalement, les études effectuées

avec ces modules ne sont pas exhaustives, mais ont tout de même permis d'obtenir des résultats satisfaisants. D'après les Figures 4-27 et 4-28, on peut voir le comportement étrange des pixels se situant sur les côtés et les coins des matrices sur une période de plusieurs jours. À un certain moment, les pixels se mettaient à fonctionner normalement puis pouvaient tout à coup se remettre à être bruyants. Cependant, ce comportement n'est pas observé pour les pixels se situant au centre des matrices (Figure 4-29). Ce problème a été rapporté à PerkinElmer Optoélectronique et il appert que la colle époxy utilisée pour fixer les blocs de scintillateurs puisse être responsable de ce problème, étant donné la présence de contaminants ayant pour effet d'augmenter le courant d'obscurité. PerkinElmer a donc remplacé cet époxy par une ancienne colle ayant démontré sa fiabilité par le passé. Étant donné les problèmes de stabilité de ces modules, peu de mesures ont pu être obtenues, mais elles sont suffisantes pour en tirer quelques analyses et renseignements utiles afin d'améliorer leurs performances.

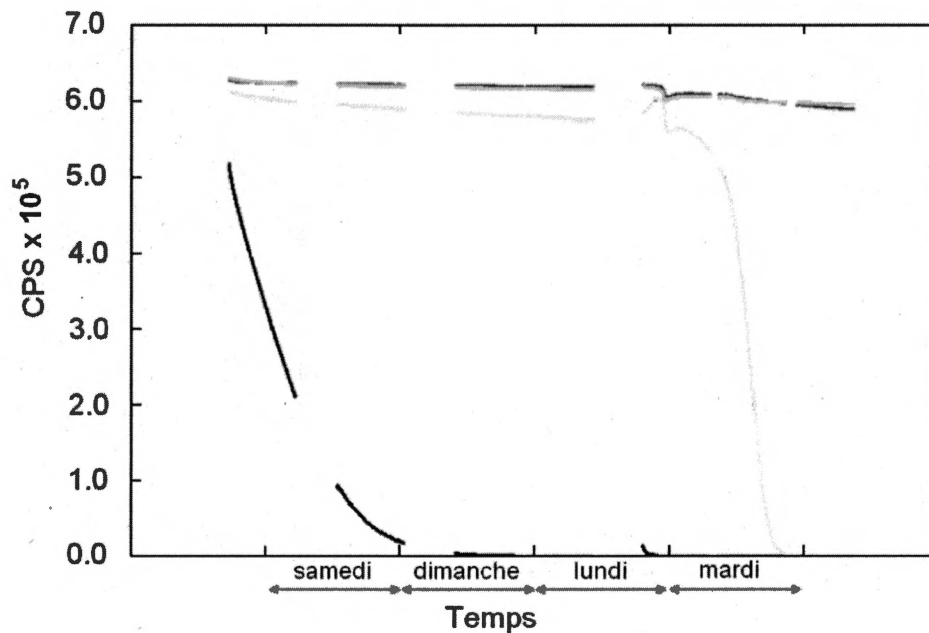


Figure 4-27 : Comportement du bruit électronique des 4 pixels se situant dans les coins de la matrice de PDA après plusieurs jours d'opération. Le bruit est évalué comme un taux de comptage au-dessus d'un seuil prédéterminé.

Les spectres en énergie typiques obtenus avec le détecteur LabPET II et une source de ^{68}Ge émettant à 511 keV sont présentés à la Figure 4-30 pour les 64 canaux d'un même module à une tension de -240 V. La résolution en énergie a été obtenue en faisant un lissage à l'aide d'une fonction gaussienne avec le logiciel MATLAB pour atténuer le bruit statistique résultant d'un nombre de comptes limité par pixel. La largeur à mi-hauteur de cette gaussienne était ensuite obtenue pour calculer la résolution en énergie à 511 keV des 64 canaux. Cette valeur est indiquée dans le coin supérieur droit des différents pixels de la Figure 4-30. Il est possible de distinguer clairement chaque photopic et la vallée Compton pour tous les pixels du module. Les pixels situés en H2 et H4 ont souffert du mauvais fonctionnement de l'électronique et non d'une PDA trop bruitée ou d'une perte de lumière importante au niveau de l'assemblage scintillateur-PDA, puisque ce problème a été observé pour tous les modules testés sur cette carte analogique. Les positions des photopics se retrouvent tous dans la gamme dynamique d'opération des CAN, démontrant l'uniformité des gains des PDA du module. La valeur moyenne de la résolution en énergie pour cette tension était de $27.5 \pm 2.1\%$ (BÉRARD¹, 2008).

La résolution en énergie a ensuite été obtenue sur une plage de tension de -230 V à -280 V pour tous les pixels du module LabPET II #4 et est rapportée au Tableau 4-5. La moyenne de celle-ci varie de 24.1% à 27.5%. Il a aussi été possible de mesurer la position du photopic en fonction de la tension ce qui est une mesure analogue à celle du gain. La variation de position est semblable pour l'ensemble de la matrice sauf pour les 2 canaux défectueux (Figure 4-31). À des plus hautes tensions, le gain de la photodiode faisait saturer les CAN, il fallait donc changer le mode du préamplificateur au mode TEP afin de poursuivre cette mesure.

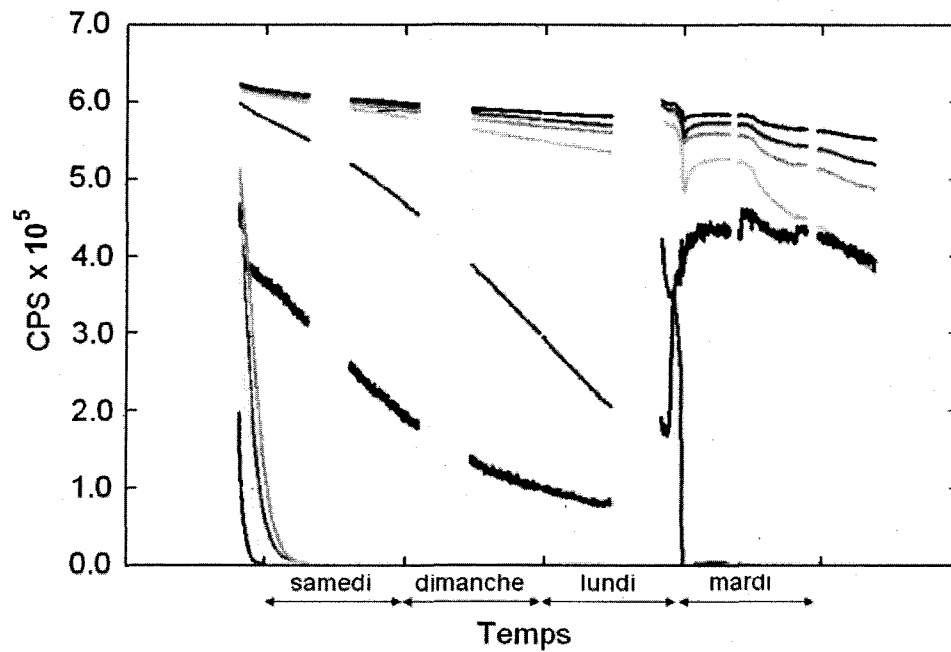


Figure 4-28 : Comportement du bruit électronique des 16 pixels se situant sur les côtés de la matrice de PDA après plusieurs jours d'opération. Le bruit est évalué comme un taux de comptage au-dessus d'un seuil prédéterminé.

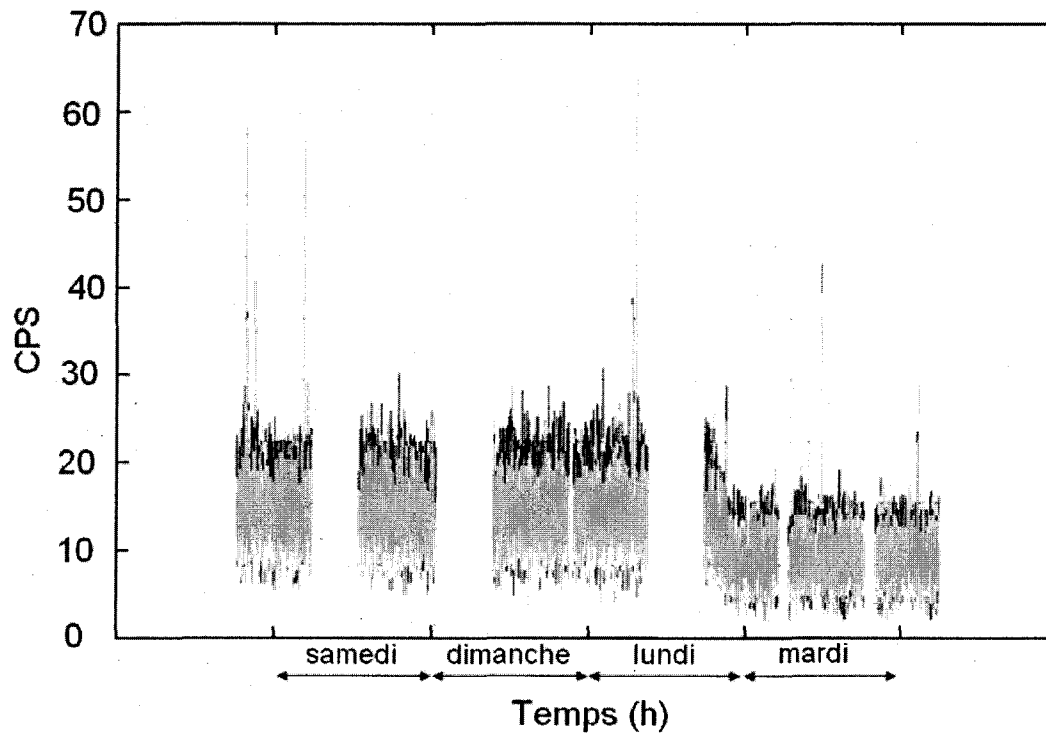


Figure 4-29 : Comportement du bruit électronique des pixels se situant au centre de la matrice de PDA après plusieurs jours d'opération. Le bruit est évalué comme un taux de comptage au-dessus d'un seuil prédéterminé.

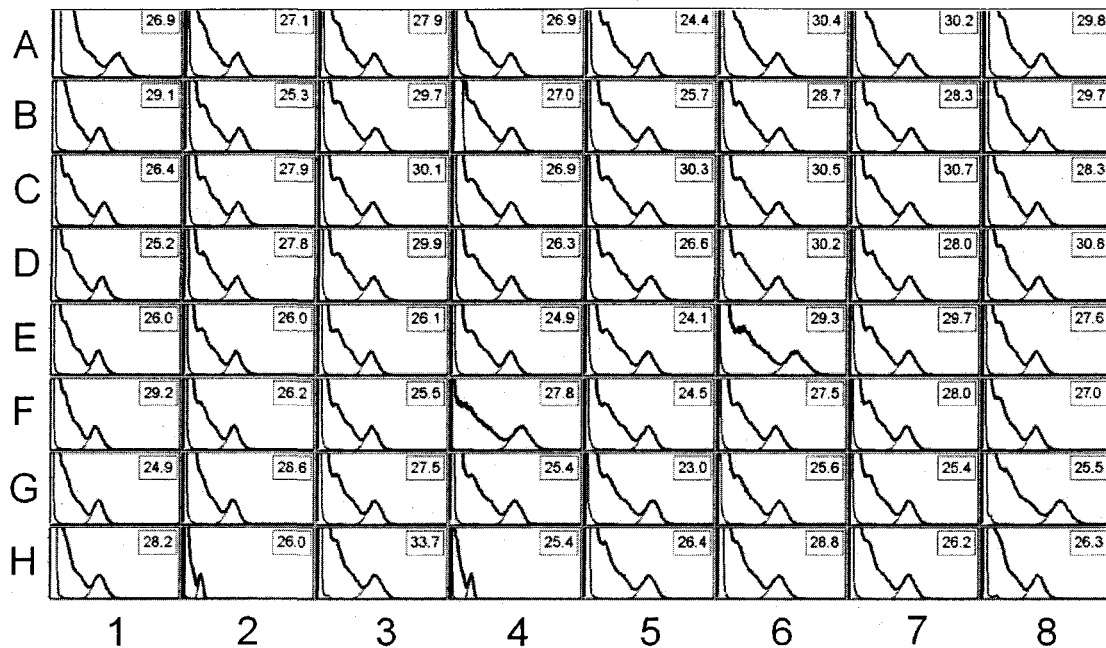


Figure 4-30 : Spectre en énergie de 64 canaux d'un même module (module LabPET II #3) à 511 keV avec une polarisation de -240 V.

Tableau 4-5 : Résolution en énergie en fonction de la tension à 511 keV.

Tension (V)	Résolution (%)
230	24.1 ± 2.3
240	24.5 ± 2.5
250	26.2 ± 3.2
260	25.2 ± 2.5
270	26.3 ± 2.5
280	27.5 ± 2.7

Les valeurs de résolution en énergie mesurées ne sont pas très bonnes lorsque l'on compare ces résultats à ce qui peut être obtenu sur une chaîne d'acquisition analogique. Il est à noter que la carte analogique conçue pour le module LabPET II était un prototype et que quelques problèmes ont été rencontrés, notamment au niveau de la régularisation de la haute tension, ce qui a certainement joué un rôle important dans les fluctuations du signal ou l'élargissement du photopic. Les autres problèmes dégradant la résolution en énergie

de ce module sont la diaphonie optique entre les différents cristaux. Il est possible de clairement identifier la présence d'un deuxième pic après le pic de bruit dans les spectres en énergie obtenus sur le prototype #1 qui ne devrait pas être présent puisqu'il a une énergie inférieure au pic de rétrodiffusion (Figure 4-32). On remarque aussi que ces pics sont de plus en plus importants sur les pixels se situant dans le haut de la matrice que le bas, ce qui laisse croire qu'un problème d'alignement du bloc de scintillateurs sur la matrice pourrait en être l'origine. En effet, l'alignement d'un pixel de $1.2 \times 1.2 \text{ mm}^2$ à la base sur un pixel de PDA de $1.1 \times 1.1 \text{ mm}^2$ ayant un voisin immédiat à une distance de $100 \text{ }\mu\text{m}$ peut être problématique. D'autant plus que les parois de ce dernier ne sont pas parallèles, compliquant encore plus la tâche du système robotisé d'alignement chez PerkinElmer. Il est à noter que ce problème est beaucoup moins important sur le prototype #4, confirmant le problème de mauvais alignement (Figure 4-33).

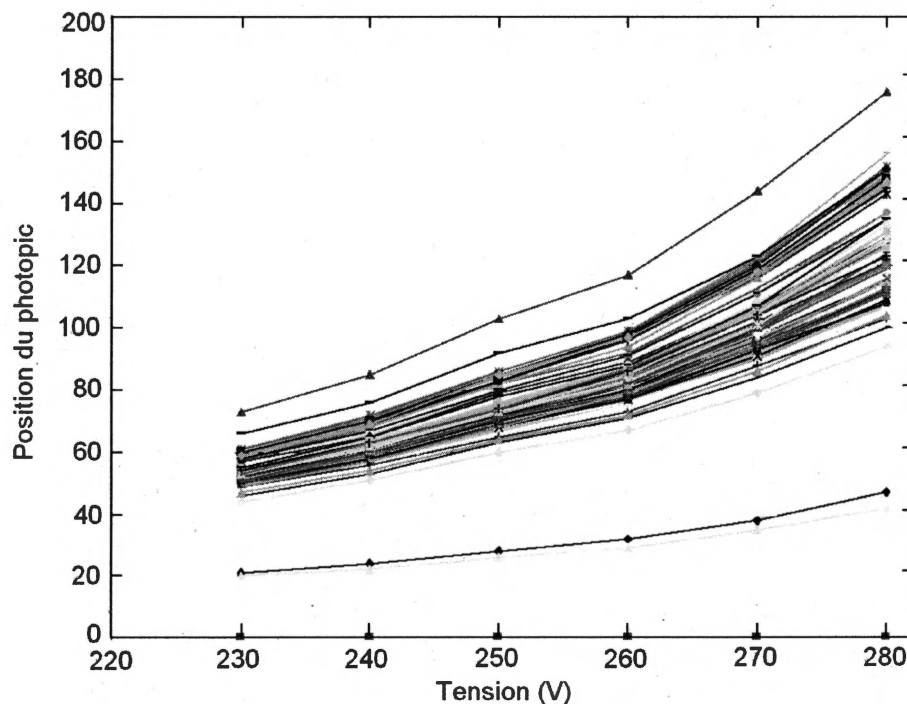


Figure 4-31 : Position du photopic en fonction de la haute tension pour l'ensemble des canaux d'une même matrice. Les deux canaux ayant le plus faible gain sont H2 et H4 (Figure 4-30).

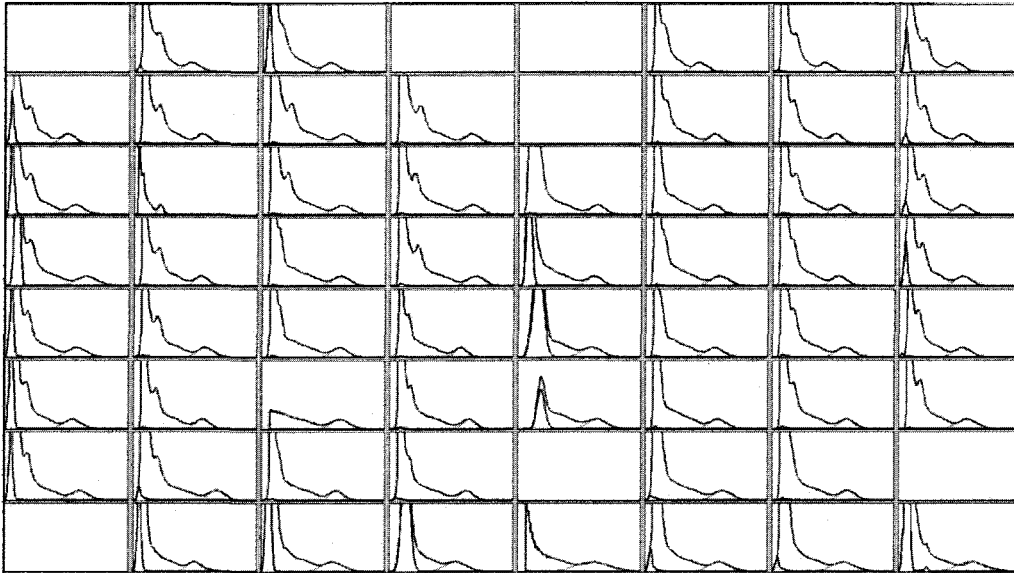


Figure 4-32 : Figure illustrant la présence d'un deuxième pic (à gauche du photopic) à cause d'un problème d'alignement du prototype #1 (les spectres absents ont été omis étant donné le niveau de bruit très élevé).

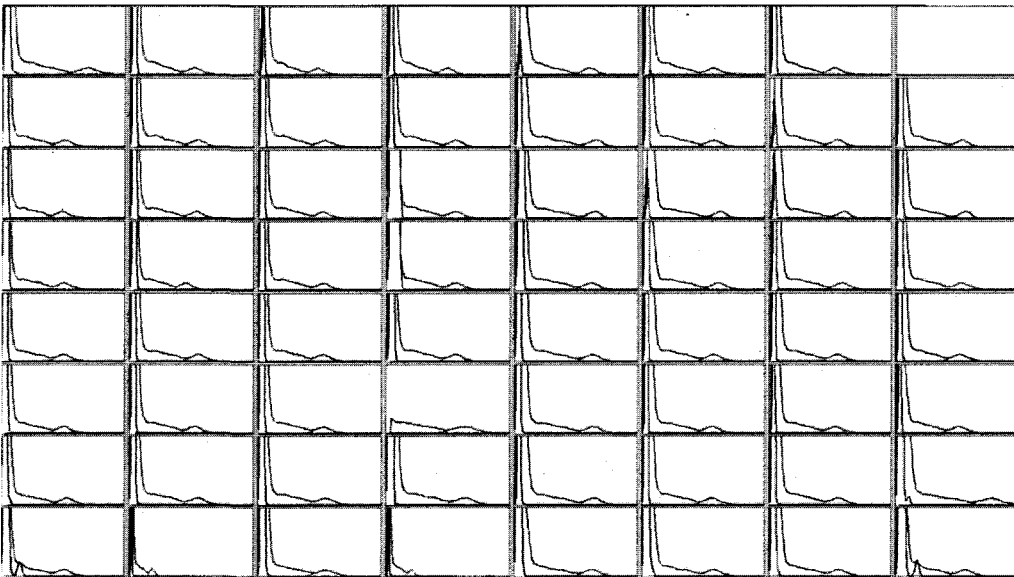


Figure 4-33 : Le problème d'alignement qui cause de la diaphonie ne semble pas être présent sur le prototype #4.

Grâce aux modules de coïncidence du programme LabPET, l'expérience suivante a été réalisée afin de déterminer le niveau de diaphonie. Pour chaque pixel voisin du pixel #10 (Figure 4-34) et un deuxième voisin, lorsqu'il y avait coïncidence, la mesure en énergie était effectuée sur les deux pixels. Seules les énergies tombant dans la fenêtre du

photopic du pixel #10 étaient conservées afin de ne pas prendre en considération les événements Compton qui auraient faussé les résultats. L'énergie moyenne des événements en coïncidence dans les pixels voisins était de 70 keV (Figure 4-35). Le pourcentage des événements provoquant de la diaphonie est rapporté dans le Tableau 4-6.

APD 1				APD 2			
35	39	43	47	23	19	24	28
11	38	42	46	22	18	25	29
33	37	41	45	21	17	26	30
32	36	40	44	20	16	27	31
15	14	13	12	51	50	49	48
11	10	9	8	55	54	53	52
7	6	5	4	59	58	57	56
3	2	1	0	63	62	61	60

Figure 4-34 : Pixels étudiés (en gris) voisins du pixel #10.

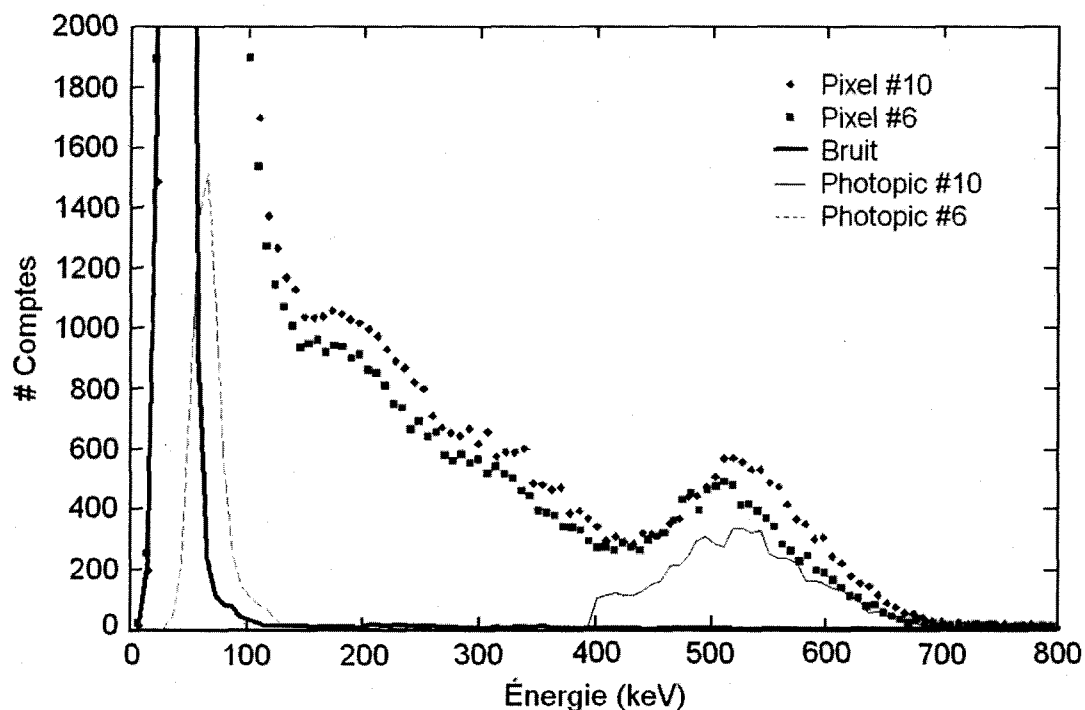


Figure 4-35 : Diaphonie observée dans le pixel #6 lorsqu'il y avait détection d'un événement dans le photopic du pixel #10.

Tableau 4-6 : Pourcentage de diaphonie observé

	6.70%	
1.09%	48.74%	1.53%
31.85%	Pixel #10	3.44%
1.34%	38.99%	1.14%

La diaphonie est très importante dans les pixels dont l'un des côtés touche au pixel #10 sauf pour le pixel #9. La diaphonie est quasi inexistante pour les voisins en diagonale et est très faible pour le deuxième voisin. En supposant qu'une énergie de 70 keV est perdue dans les 3 voisins (210 keV) où il y a eu le plus de diaphonie, presque la moitié de la lumière pourrait être récupérée sur un bloc bien aligné où il n'y a peu ou pas de diaphonie.

Il a aussi été démontré que le papier réflecteur 3M, lorsque collé, perdait ses propriétés de réflectivité puisque l'apposition de la colle entre le cristal et le réflecteur changeait les différences d'indice de réfraction où une interface d'air aurait dû être présent et favoriser une réflexion totale interne. Ces tests ont été menés par un chercheur travaillant sur l'optimisation du rendement lumineux du détecteur LabPET II et a permis de déterminer que cette perte de lumière pouvait atteindre 25% (PEPIN², 2007). Le problème de diaphonie pour des matrices de scintillateur assemblées avec le réflecteur 3M avait préalablement été rapporté par un groupe de recherche travaillant au Brookhaven National Laboratory (VASKA, 2003).

Des spectres en énergie ont ensuite été obtenus avec une source de plus faible énergie afin de vérifier les performances pour la détection des rayons-X (Figure 4-36). Certains pixels sont beaucoup trop bruyants pour permettre l'identification du pic à 59.5 keV. Encore une fois, les canaux bruyants se retrouvent sur les côtés et les coins de la

matrice. L'important bruit d'obscurité n'était donc pas encore stabilisé ou éliminé. La résolution en énergie moyenne sur les photopics identifiables est de 47.5 % pour une tension de 260 V. Les photopics ne sont pas très bien séparés du bruit pour la majorité des canaux fonctionnels ce qui porte à croire que la collecte de lumière devra être améliorée afin de permettre des acquisitions TDM avec ce module.

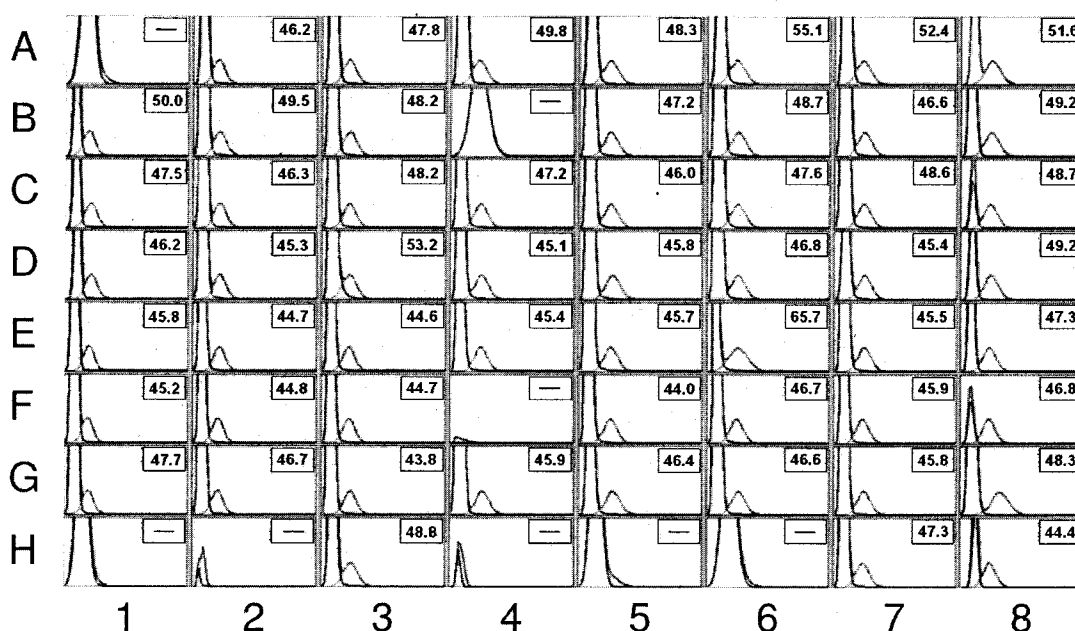


Figure 4-36 : Spectres en énergie des 64 canaux d'un même module obtenus avec une source de ^{241}Am (59.5 keV).

Avant d'obtenir la résolution en temps, une calibration des processeurs de numérisation est d'abord effectuée avec une source de ^{68}Ge . Cette opération permet par la suite de sélectionner une fenêtre précise en énergie. Une fenêtre de 450-650 keV a été utilisée afin d'établir les coïncidences entre les événements tombant dans cette fenêtre d'énergie. Une fenêtre aussi petite a pour implication que très peu d'événements Compton pouvaient venir fausser les résultats et mener à une mauvaise identification des coïncidences. Les résultats ont été moyennés sur plus de 100 lignes de réponses. La valeur moyenne de résolution en temps obtenue est de 5.0 ± 0.2 ns (Figure 4-37). Ce résultat est

satisfaisant compte tenu des problèmes de collecte de lumière énumérés précédemment, mais pourrait vraisemblablement être amélioré.

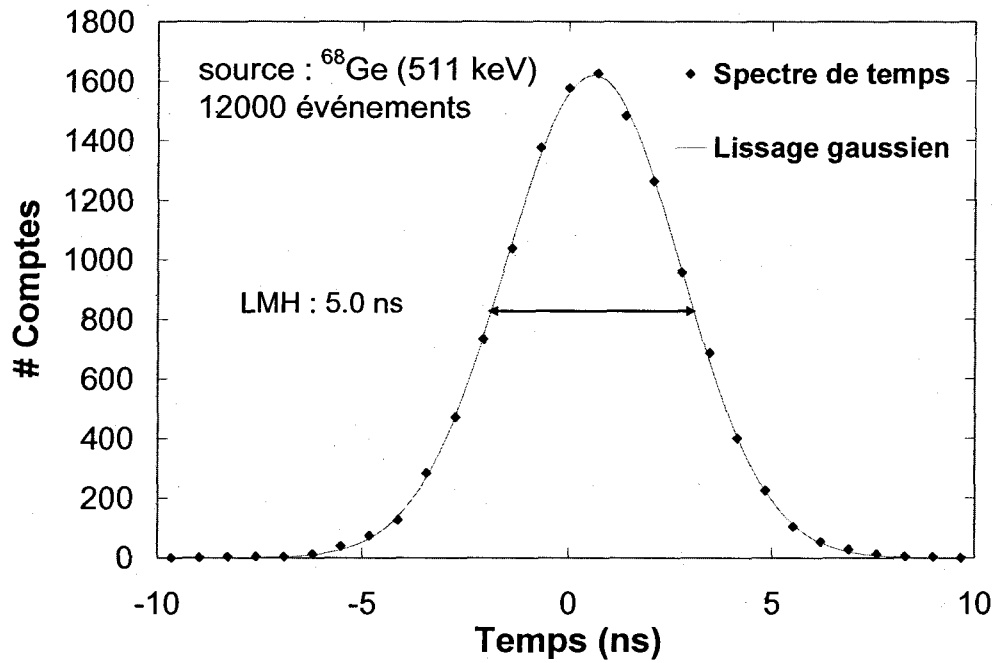


Figure 4-37 : Spectre en temps obtenu pour une paire LYSO-LYSO de deux modules LabPET II.

4.9 Résolution spatiale intrinsèque du LabPET II

Par la suite, la résolution spatiale intrinsèque du détecteur a été obtenue en déplaçant la source de ^{22}Na par incréments de 75 μm devant les 2 modules LabPET II situés à 12 cm l'un de l'autre en coïncidence. La fenêtre en énergie utilisée était encore une fois de 450-650 keV. Les huit lignes de réponse des cristaux face-à-face sont montrées à la Figure 4-38. Les différents paramètres mesurés sont résumés dans le Tableau 4-7. La valeur moyenne de la LMH mesurée est de 0.82 ± 0.02 mm tandis que la moyenne de la LDH est 1.54 ± 0.05 mm ce qui est très bon puisque la LDH est plus petite que deux fois la largeur de la LMH donnant ainsi à la fonction de dispersion une forme

presque triangulaire attendue théoriquement. En soustrayant quadratiquement la non-colinéarité et la dimension de la source, une résolution de 0.73 mm LMH est obtenue, ce qui est un peu plus que la valeur attendue. En effet, cette valeur devrait se situer entre 0.6 mm et 0.68 mm étant donné la géométrie d'un cristal de la matrice ayant une forme trapézoïdale. Les différentes FDP sont espacées en moyenne de 1.22 mm ce qui est attendu puisque les cristaux ont une dimension de 1.2 mm à la base et 1.36 mm dans le haut.

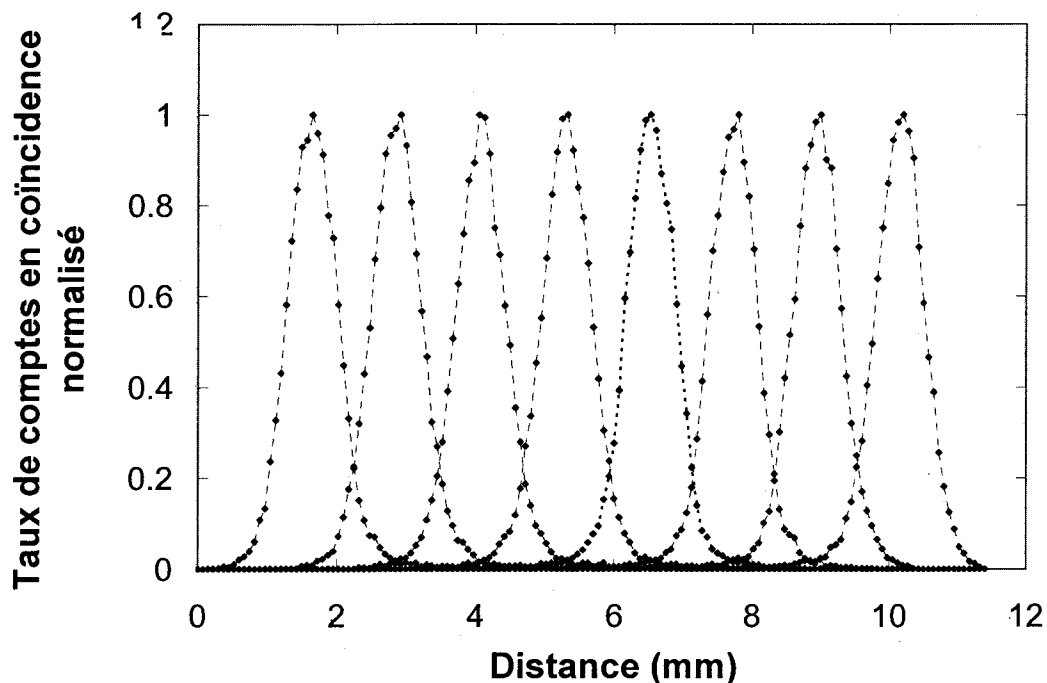


Figure 4-38 : Fonctions de réponse en coïncidence obtenue de deux modules LabPET II.

Même si plusieurs problèmes d'ordre électronique et au niveau du détecteur étaient présents, plusieurs mesures de caractérisation importantes ont pu être obtenues sur les prototypes fabriqués. Le prochain chapitre discutera des performances attendues de ce détecteur lorsqu'il sera utilisé dans un appareil TEP/TDM pour petits animaux.

Tableau 4-7 : LMH et LDH mesurées de la Figure 4-38.

# Paire coïncidence	LMH (mm)	LDH (mm)
1	0.84	1.53
2	0.82	1.59
3	0.82	1.58
4	0.81	1.57
5	0.83	1.47
6	0.80	1.45
7	0.80	1.57
8	0.80	1.57
Moyenne	0.82	1.54
Déviatiion Standard	0.02	0.05

Chapitre 5 – Analyse

5.1 Analyse de la résolution spatiale en TEP et TDM

L'un des principaux objectifs de cette thèse était de démontrer la faisabilité d'obtenir des images TEP/TDM d'une résolution submillimétrique. Plusieurs retards au niveau de la conception du détecteur LabPET II et de l'électronique dédiée n'a pas permis d'y arriver, mais les résultats obtenus avec le module LabPET™ montrent qu'il est possible d'utiliser l'électronique et des détecteurs TEP afin d'obtenir la fusion d'images TEP/TDM. D'un autre côté, les résultats préliminaires obtenus avec le détecteur LabPET II montrent qu'une très bonne résolution spatiale pourrait être obtenue. À l'aide des FDP obtenues à la section 4.9, il est possible grâce à l'analyse fréquentielle d'approximer la résolution spatiale que ces modules permettront d'atteindre. La fonction de réponse #5 de la Figure 4-38 a été utilisée étant donné sa symétrie. Cette réponse expérimentale prend déjà en considération le diamètre de l'anneau de 12 cm mais pas la portée du positron puisque la radioactivité était confinée dans une bille métallique lors de la mesure, limitant la portée du positron au diamètre de la source (0.3 mm de diamètre). Pour l'analyse fréquentielle, il faut donc soustraire la contribution de la source de ^{22}Na et y ajouter la contribution de la portée du positron pour le ^{18}F ainsi que la contribution de l'algorithme de reconstruction en sachant que l'effet de la non-colinéarité est déjà inclus dans la fonction de réponse du détecteur (Figure 5-1). Dans le cas de ces FTM il est intéressant de constater qu'à basse fréquence le détecteur contribue autant à la dégradation de la résolution spatiale que la portée du positron. Ceci signifie que les prochains efforts mis dans la miniaturisation du détecteur seront plus difficilement perceptibles au niveau de la

résolution spatiale. De plus, il serait désavantageux de réduire davantage la dimension du cristal puisque la probabilité qu'un photon de 511 keV y dépose toute son énergie diminuerait et le nombre d'événements Compton augmenterait. Des résultats obtenus à partir de cristaux de $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ de LSO ont déjà été publiés et l'identification du photopic y était plutôt difficile, voire même impossible (STICKEL, 2007). La FTM totale permet de retrouver la LMH totale (Figure 5-2) qui est de 1.17 mm et une LDH de 2.43 mm pour un anneau TEP de 12 cm de diamètre, ce qui est près de l'objectif fixé d'obtenir une résolution submillimétrique. Les nouvelles matrices fabriquées à partir de cristaux de 2 mm devraient permettre de se rapprocher de l'objectif de 1 mm. Il faut aussi mentionner que la contribution de l'algorithme de reconstruction est basée sur une reconstruction de type rétroprojection filtrée avec un filtre Shepp-Logan. Une reconstruction itérative permettrait d'obtenir une résolution spatiale supérieure.

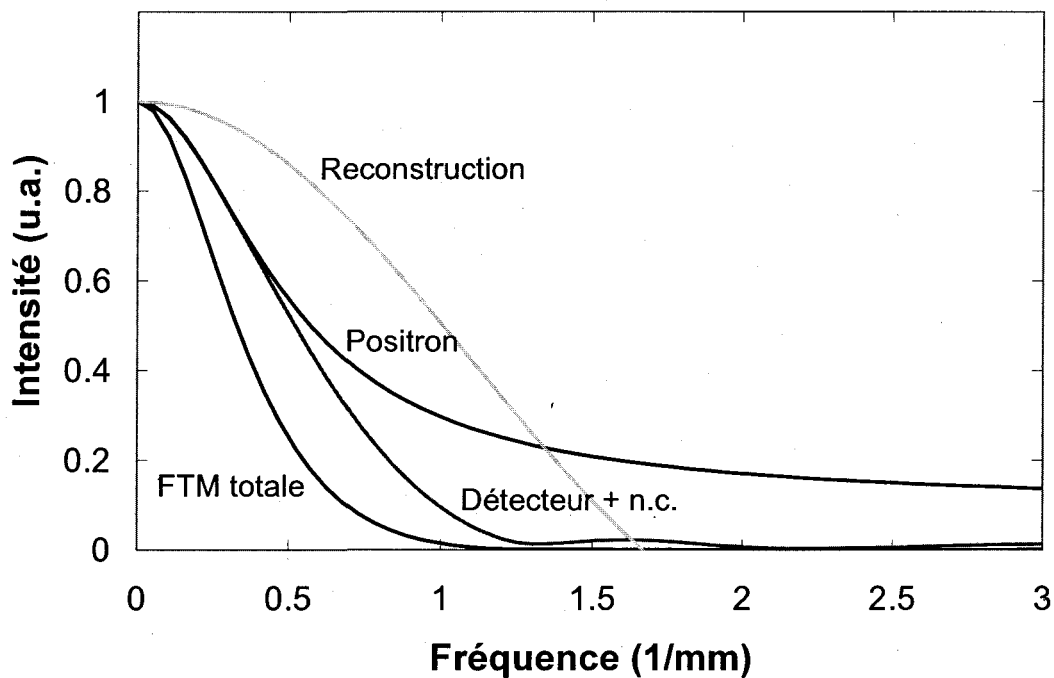


Figure 5-1 : FTM du système LabPET II utilisant du ^{18}F et un diamètre de 120 mm obtenue à partir de la FDP expérimentale.

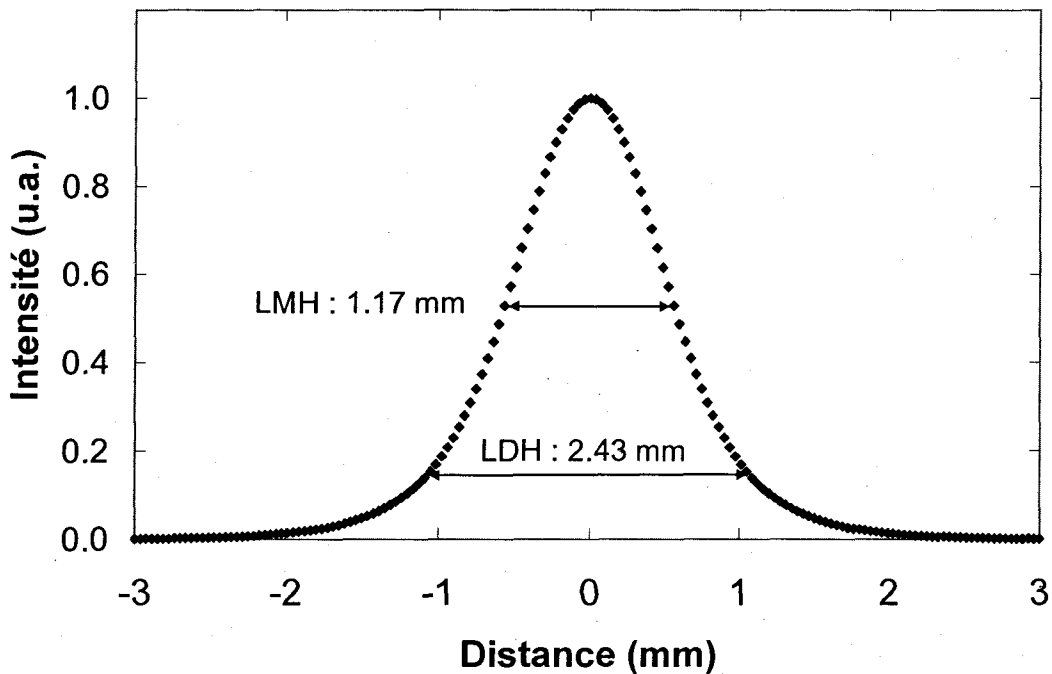


Figure 5-2 : FDP totale dans l'image reconstruite pour le détecteur LabPET II dans un système de 12 mm de diamètre.

Étant donné que le module LabPET II devrait être utilisé dans un TEP/TDM unique, l'anneau de détecteurs doit avoir un diamètre assez grand pour y accommoder une source à rayons-X qui puisse tourner à l'intérieur de celui-ci (comme c'est le cas pour un appareil TDM de quatrième génération). Le diamètre nécessaire a été estimé à 16 cm. En déconvoluant d'abord le diamètre de 12 cm de la FDP #5, il est possible d'obtenir les FTM puis la FDP totale pour un anneau de 16 cm (Figure 5-3 et 5-4). La LMH et la LDH sont de 1.19 mm et 2.45 mm tandis que les LMH et LDH théoriques pour un détecteur de 1.2 mm sont de 1.04 mm et 2.08 mm. La différence entre les LDH expérimentale et théorique est grande, soit presque 0.41 mm. Cette grande différence doit provenir du détecteur puisqu'un grand écart est présent entre la FTM théorique du détecteur de 1.2 mm et la FTM obtenue expérimentalement. Les interactions de type Compton ont aussi dégradées la FTM même si une fenêtre étroite en énergie a été utilisée (450–650 keV).

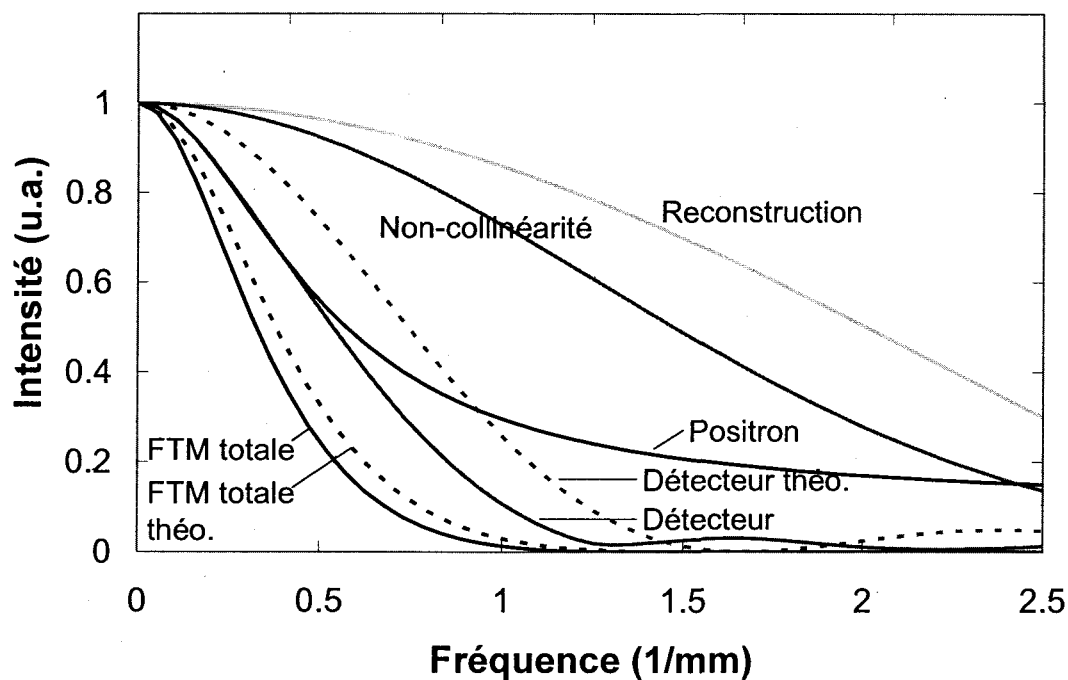


Figure 5-3 : FTM pour le détecteur LabPET II dans un système de 160 mm de diamètre. La FTM théorique d'un détecteur de 1.2 mm est indiquée ainsi que la FTM totale théorique pour un système basé sur ce détecteur.

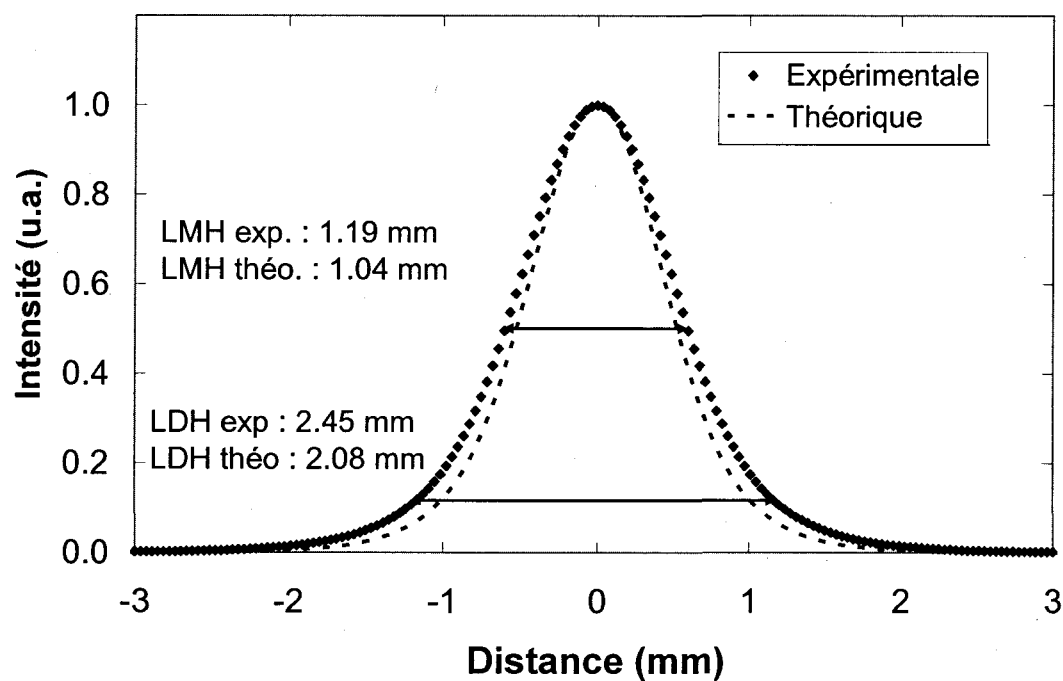


Figure 5-4 : FDP totale pour le détecteur LabPET II dans un système de 160 mm de diamètre. La FDP théorique basé sur un détecteur de 1.2 mm est indiquée.

La résolution en TDM peut être obtenue en utilisant l'équation 2.40. En utilisant des pixels de 1.2 mm tel qu'anticipé pour la prochaine version du LabPET II, un facteur d'agrandissement un peu supérieure à 2 étant donné que le tube sera à l'intérieur de l'anneau (supposons que le point focal du tube se trouve au moins à 2.5 cm des détecteurs dans un anneau de 16 cm de diamètre, $M \sim 2.5$) et un tube microfocalisé de 50 μm , la résolution spatiale obtenue sera de 0.5 mm (Figure 5-5).

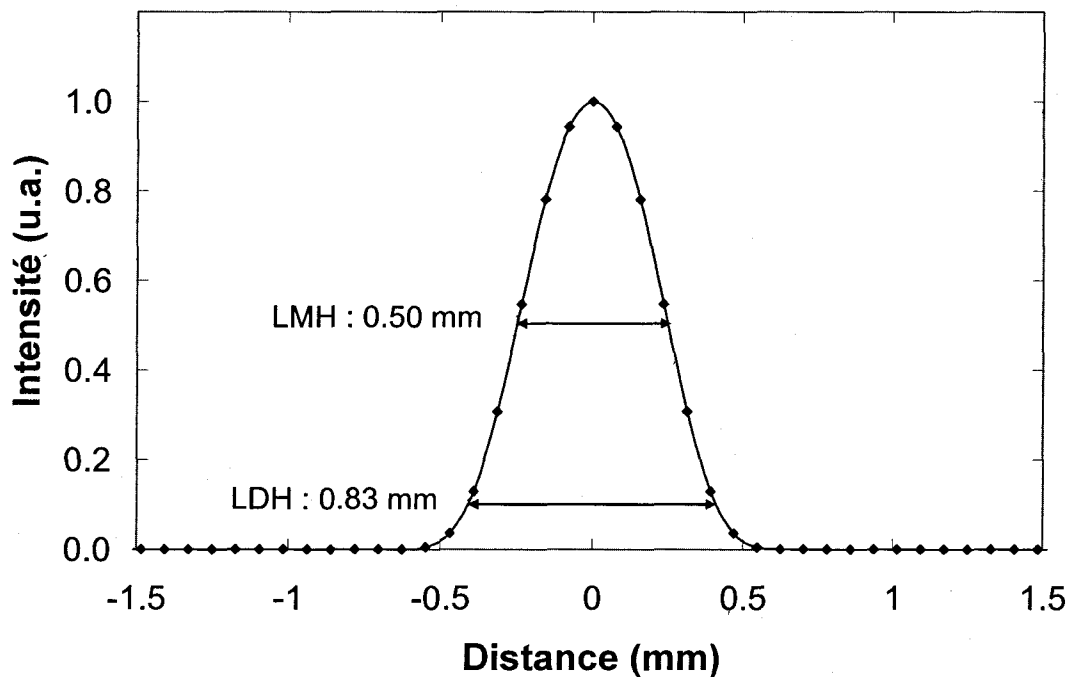


Figure 5-5 : FDP théorique obtenue pour le module LabPET en mode TDM avec un tube de 50 μm de point focal et un facteur d'agrandissement de 2.5.

Tel que vu à la section 2.2.2, étant donné que pour un détecteur d'une telle dimension, un tube à rayons-X ayant des points focaux plus large n'est pas tellement pénalisant, le même calcul est répété pour des dimensions de 0.25 mm, 0.5 mm, 0.75 mm et 1 mm. Les FDP obtenues ainsi que les LMH et LDH sont indiqués à la Figure 5-6. D'après les résultats obtenus, la dimension du point focal pourrait être de 0.5 mm sans

qu'il n'y ait une très grande dégradation de la résolution spatiale ce qui devrait faciliter les spécifications du tube à rayons-X.

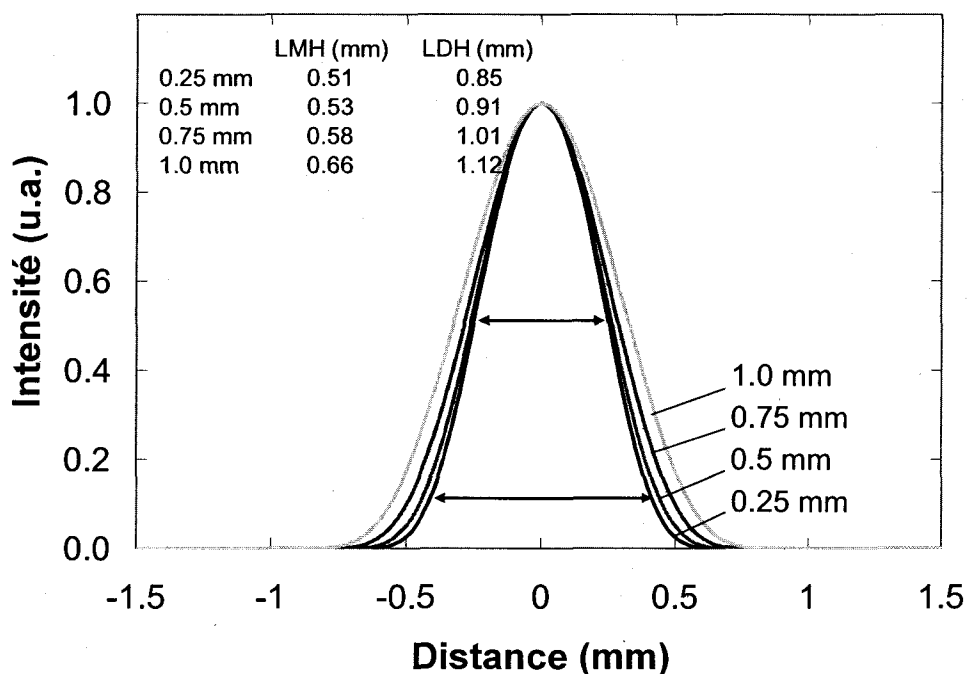


Figure 5-6 : FDP théoriques pour différentes dimension de point focal.

5.2 Analyse de la dose nécessaire pour obtenir une image avec le détecteur LabPET II

Tel que vu à la section 4.5, peu de dose de radiation est nécessaire afin d'obtenir une bonne qualité d'image et différencier différents types de tissus. En utilisant les équations 2.56 à 2.58 il est possible d'estimer la dose nécessaire pour l'obtention d'une image avec une résolution spatiale de 0.53 mm tel que trouvé dans le chapitre précédent pour une dimension de point focal raisonnable de 0.5 mm. Puisque l'obtention d'une image avec une résolution spatiale de 1.03 mm et une fente de 1 mm (tranche de 0.5 mm d'épaisseur) a nécessité 10.81 μGy avec un bruit de 17.7 HU (section 4.3 et 4.5), l'image

obtenue avec le détecteur LabPET II nécessiterait environ 145 μGy . Afin d'obtenir une image de qualité diagnostique, un coefficient de variation de 1% ou 10 HU de bruit serait nécessaire, et la dose devrait être augmentée d'un facteur $(17.7/10)^2$, soit de 450 μGy . Maintenant, afin d'obtenir l'image d'une souris en entier et d'une hauteur de 10 cm, il faudra multiplier la dose par 200 ce qui donne 90 mGy. Cette dose est plus élevée que la dose de 1 cGy mentionné précédemment, mais il faut préciser que la dose de 90 mGy est une dose totale sur l'ensemble du corps, les organes internes recevront sans doute moins de dose que cette valeur et seule une mesure avec des dosimètres thermoluminescents de la dimension de l'organe ou des simulations Monte Carlo permettront d'obtenir un meilleur estimé de la dose reçue. D'autre part, à partir des images montrées à la figure 4.19, la localisation anatomique a tout de même pu être effectuée sans atteindre un contraste de qualité diagnostique, avec une faible dose (0.52 mGy) ce qui est d'abord et avant tout le but de l'ajout de la TDM à l'appareil TEP et non d'en faire un appareil TDM diagnostique ou de recherche sur petit animal.

5.3 Comparaison de la DQE en mode comptage et en mode intégration

Il a été question aux chapitres 2.2.3 et 2.2.4 de la comparaison entre la DQE d'un système de détection fonctionnant en mode intégration et en mode comptage de photons alors qu'au chapitre 4.1, le temps mort du système LabPETTM a été déterminé. La DQE d'un système en mode intégration dépendra du nombre de photons détectés, de l'efficacité de détection, de l'efficacité géométrique, du facteur de Swank et de d'autres termes de bruit, tel que montré dans les équations 2.45 à 2.50. Plus le nombre de photons est grand,

moins le bruit deviendra important, d'où l'importance de soumettre les détecteurs à intégration à un haut flux de photons.

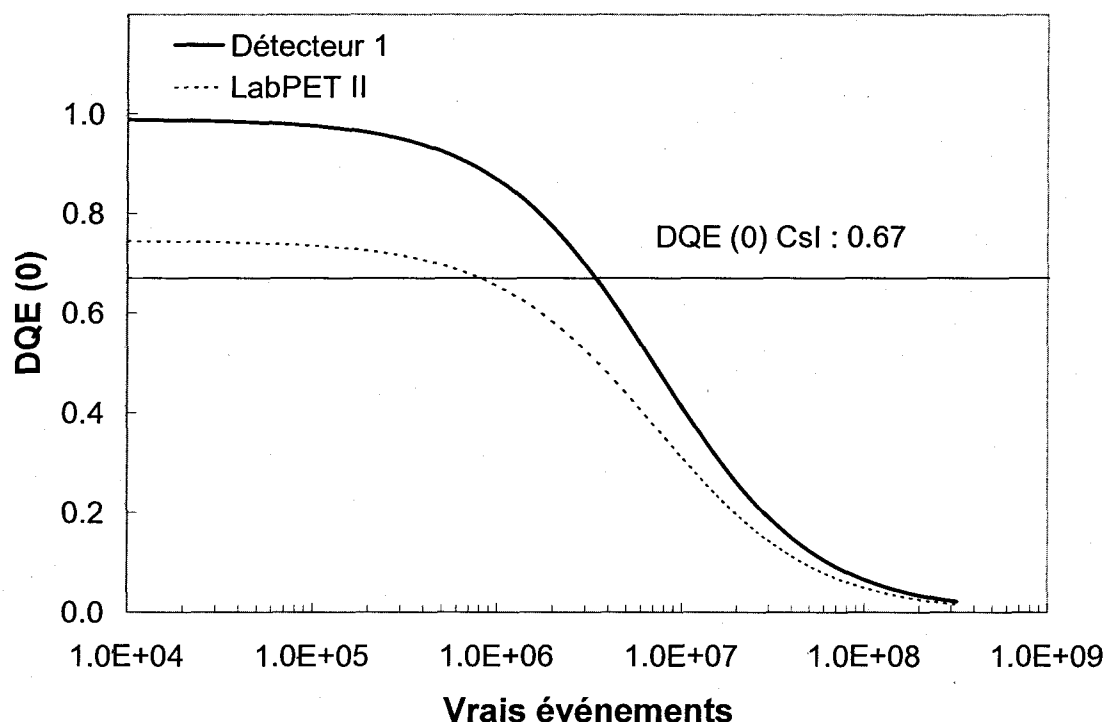


Figure 5-7 : DQE(0) pour les détecteurs fonctionnant en mode comptage.

Pour un système fonctionnant en mode comptage, les termes intervenant dans l'équation de la DQE sont le temps mort, l'efficacité de détection et l'efficacité géométrique. Dans un article récent de Hajdok, Battista et Cunningham (Hajdok², 2008) la DQE d'un détecteur CsI couramment utilisé en TDM est évaluée à 0.67 pour la fréquence zéro. En considérant l'efficacité de détection du détecteur LabPETTM pour les rayons-X à 99% (1% enlevé étant donné la mince fenêtre d'aluminium) et le temps mort du système (évalué à 140 ns) la DQE aura l'allure de la courbe pleine tracée à la Figure 5-7. Cependant il ne faut pas oublier de considérer l'efficacité de détection géométrique qui fera chuter de manière importante la DQE si l'on considère un détecteur tel le LabPET II (74.6%) (Figure 5-7, courbe pointillée). Dans le cas présent, si le flux de photons au

détecteur dépasse 7×10^5 cps sa performance sera inférieure à un détecteur en mode intégration à cause des pertes dues au temps mort.

5.4 Originalité des travaux et perspectives

Les images TDM obtenues avec un photodétecteur de type APD et une électronique numérique sont uniques en leur genre. Aucun autre groupe de recherche n'a produit des images TDM en comptage de photons avec des PDA. En effet, la plupart des groupes dont les travaux de recherche se concentrent sur la TDM en comptage de photons utilisent des détecteurs semi-conducteurs tel le CZT (BARBER, 2009) (SHIKALIEV, 2008), le CdTe (BASOLO, 2008) et le silicium (SELLER, 2001). Le taux de comptage maximal de ces dispositifs atteint souvent 2×10^5 photons/seconde par pixel alors que le détecteur LabPET a permis d'atteindre un taux de comptage maximal de 2×10^6 cps. Cependant, l'une des solutions de ces groupes de recherche pour atteindre des taux de comptage plus élevé par mm^2 est de diminuer la dimension du pixel, ce qui est difficilement envisageable avec l'architecture du détecteur TEP/TDM actuel. L'utilisation d'un préamplificateur plus rapide ou d'un photodétecteur de type SiPM permettrait d'atteindre des taux de comptage plus élevé en produisant des signaux plus courts pour l'électronique de comptage.

Le simulateur TEP/TDM est aussi unique en son genre puisqu'il a permis d'obtenir des images TEP et TDM fusionnées sans avoir eu à déplacer le sujet d'un scanner à un autre. Plusieurs scanners TEP/TDM pour petits animaux existent (GOERTZEN, 2002) (VAQUERO, 2005) mais aucuns n'ont tenté d'utiliser leur détecteur TEP pour obtenir des images TDM. Ceci est dû au fait que ces groupes de recherche

travaillent avec des TPM. Étant donné la grande surface que ces détecteurs couvrent, il leur serait impossible d'atteindre des taux de comptage par pixel assez élevé pour obtenir une image TDM en des temps raisonnables. La lecture individuelle de chaque pixel par une voie électronique a permis d'obtenir des taux de comptage assez élevés pour permettre l'acquisition rapide d'une image. Basés sur les résultats obtenus à la section 4.5 où une image d'une souris complète a été obtenue en faisant 180 projections à 0.5 seconde par projection avec un courant de 50 μA . Il est possible d'estimer qu'une image prendrait un peu plus de 90 secondes à obtenir en considérant le temps de déplacement du tube à rayons-X autour de l'animal. À la Figure 4-5 il a été trouvé qu'à un courant de 150 μA l'algorithme de comptage obtenait un nombre d'événement très proche du taux réel. Il est donc possible d'estimer qu'une image pourrait être obtenue en plus de 30 secondes (180 projections à 0.5 seconde par projection à 50 μA , 25 μAs , est équivalent à 180 projections à 0.167 seconde par projection à 150 μA , soit 25 μAs). Si l'anneau de détecteur est suffisamment large pour obtenir plus de 1 cm de section de l'animal et qu'une souris normale mesure un peu moins de 10 cm en longueur, il est possible d'estimer qu'il sera possible d'obtenir une image complète de la souris en plus de 5 minutes d'acquisition. Ce temps d'acquisition n'est pas tellement contraignant pour l'utilisateur ou l'animal sous anesthésie.

Il serait possible d'envisager de faire une pondération des événements en énergie afin d'obtenir un meilleur contraste tel que mentionné à la section 2.2.4 mais les détecteurs LabPETTM et LabPET ont une résolution en énergie très faible à 60 keV pour envisager cette approche. Les groupes considérant cette approche utilisent des détecteurs semi-conducteurs tel le CZT ou le CdTe permettant d'obtenir des résolutions en énergie assez élevée. Un gain appréciable du rapport signal sur bruit, jusqu'à 1.9, est rapporté

lorsque cette approche est utilisée tandis que le mode comptage a permis un gain de 1.3 (GIERSCH, 2004).

Chapitre 6 – Conclusion

Dans cette thèse il a été question de la réalisation d'un simulateur TEP/TDM pour l'imagerie à basse dose sur le petit animal. Ce simulateur a permis d'obtenir les premières images TEP/TDM à partir d'un même détecteur et d'une même électronique en mode comptage de photons. Un nouveau module de détection pour l'imagerie haute résolution chez la souris a par la suite été caractérisé. L'introduction de cette thèse a décrit l'utilité d'obtenir à la fois les images métaboliques et anatomiques à une résolution submillimétrique étant donné le développement de radiotraceurs de plus en plus spécifiques. Cette résolution devrait permettre de mieux cibler les phénomènes à observer.

Les bases de la TEP et de la TDM ont été présentées dans le chapitre de théorie en plus de fournir les outils nécessaires à la compréhension et l'analyse de la résolution spatiale qu'il était possible d'obtenir avec ces deux modalités. Les différents paramètres responsables de la résolution en TEP et en TDM ont été présentés afin de fixer les dimensions des détecteurs et le diamètre de l'appareil pour ainsi obtenir la résolution spatiale voulue. Le mode de détection par comptage de photons a été présenté et les avantages que cette technique apporte comparativement au mode intégration ont été décrits. De plus, le choix de détecteurs à base de PDA ainsi qu'une électronique permettant la lecture individuelle de chaque pixel a été discuté et s'avère un choix indispensable pour la réalisation de cette tâche. Les paramètres influençant la qualité de l'image ont aussi été présentés ainsi que l'importance de minimiser autant que possible la dose utilisée lorsqu'une session d'imagerie est effectuée sur un sujet vivant.

Le simulateur TEP/TDM a ensuite été présenté. Ce dernier est basé sur deux plateaux rotatifs sur lesquels reposent une mire et une seconde carte d'acquisition TEP ou

le tube à rayons-X. Un banc de détecteur TEP fait face au second plateau rotatif. Le rayonnement est freiné par des cristaux scintillants dont la lumière émise est lue par des PDA. Le signal produit, mis en forme par le préamplificateur de charges, est ensuite numérisé ce qui permet d'utiliser différents algorithmes de comptage pour réaliser l'acquisition TDM. Deux algorithmes de comptage différents ont été présentés. Étant donné la géométrie particulière du système, ainsi que l'espace mort présent entre les différents modules de détection, procurant un espacement non équiangulaire entre chaque ligne de projection, un algorithme de reconstruction itératif a dû être développé. Par la suite, les différentes méthodes ayant permis les mesures des performances en mode TEP et TDM ont été présentées. Les différentes mires utilisées afin de caractériser les images ont ensuite été détaillées. La méthode utilisée afin d'obtenir la dose, permettant de déterminer si l'exposition pouvait être fatale ou encore modifiée les résultats d'un projet de recherche, a été décrite. Afin d'obtenir des images submillimétriques, un deuxième détecteur à base d'une matrice de PDA, le LabPET II, a été présenté ainsi que son électronique pour le caractériser.

Les résultats présentés ont démontré que le signal se distinguait suffisamment du bruit pour procéder à l'acquisition d'images TDM en mode comptage de photons avec un seuil en énergie se situant entre 25 keV et 30 keV. Les résolutions en énergie et temporelle en mode TEP, 18% et 7.5 ns, quoiqu'un peu moins bonne que sur l'appareil LabPETTM étaient suffisante pour procéder à l'acquisition d'images TEP. La caractérisation du mode TDM a permis de déterminer que le temps mort du système est d'environ 140 ns avec l'algorithme de comptage optimisé, ce qui est très près de la constante de mise en forme du préamplificateur de charges. Cette valeur imposera un taux de comptage limite à respecter afin que la statistique de comptage se rapproche autant que

possible de la statistique de Poisson. Cette section a aussi démontré que l'algorithme numérique permettant de prédire la forme de la décroissance du signal était supérieur à un simple seuil de comptage autant au niveau de la préservation de la forme de l'histogramme en énergie que du taux de comptage maximum qu'il pouvait atteindre.

Les premières images TDM obtenues en mode comptage de photons ont ensuite été présentées. Grâce aux différentes mires, les performances du simulateur en termes de résolution spatiale, contraste et bruit dans l'image ont été exposées. Avec le détecteur LabPETTM, une résolution spatiale d'environ 1.03 mm LMH a été obtenue en TDM. Il a été vu qu'une très faible dose permettait d'obtenir une qualité d'image suffisante pour différencier des objets dont les coefficients d'atténuation se rapprochaient des tissus humains. Les images d'une mire uniforme d'eau pour différents temps d'exposition ont été obtenues afin de montrer que le bruit de l'image diminuait bien comme l'inverse de la dose au carré. L'image d'une souris entière a ensuite été présentée et a permis de voir qu'une localisation anatomique suffisante était obtenue avec une faible dose de 0.5 mGy. Une image TEP d'une mire a été obtenue en faisant pivoter le tube à rayons-X pour faire place à seconde carte d'acquisition. La résolution spatiale de cette image souffrait du peu de statistique dû à un sous échantillonnage mais a quand même permis de valider que des images TEP et TDM pouvaient être obtenues sur un même simulateur. Finalement, la fusion d'images TEP et TDM a été effectuée d'abord pour des mires et ensuite pour une souris démontrant la faisabilité d'obtenir des images TEP et TDM avec un détecteur et une électronique essentiellement dédiés à la TEP. Les images TEP et TDM obtenues au niveau du cœur et du poumon concordaient et ces résultats ont démontrés l'utilité d'une image TDM obtenue avec une faible dose pour aider à la localisation du radiotraceur TEP.

Les caractéristiques de quelques prototypes du détecteur LabPET II ont été mesurées. Le courant de fuite, le gain et le bruit d'obscurité des matrices de photodiodes avalanches nues ont d'abord été présentés. Le courant de fuite est beaucoup plus élevé pour les pixels se situant dans les coins et les cotés que dans le centre ce qui pourrait causer des problèmes au niveau de la valeur de tension de plancher lue par les CAN. Le gain des différents pixels était quant à lui assez uniforme lorsque celui-ci était d'une valeur moyenne de 95. Cependant cette uniformité était moindre à un gain moyen de 185. Ce résultat démontre que certaines difficultés pourraient survenir en opérant ces matrices à haut gain. Le bruit d'obscurité est assez uniforme pour les matrices étudiées et se comporte normalement en doublant de valeur lorsque le gain en fait de même.

Ensuite les résultats d'un module complet, c'est-à-dire avec les cristaux scintillants couplés aux photodiodes ont été présentés. La résolution en temps trouvée fut de 5.0 ns tandis que la résolution en énergie moyenne était de 27.5% à 511 keV et 47.5% à 60 keV. La résolution spatiale obtenue avec ce module était tout de même bonne, atteignant 0.82 mm LMH et une résolution spatiale intrinsèque de 0.73 mm. Ce chiffre est plus élevé que ce qui était espéré pour un pixel dont la dimension varie entre 1.36 mm et 1.2 mm.

Les résolutions spatiales obtenues devraient être améliorées sous peu puisque le concept du bloc de scintillateur avec des cotés non-parallèles et été abandonné étant donné les difficultés de fabrication, la collecte de lumière défavorable ainsi que la hausse du prix que cela implique. La résolution en énergie et la résolution en temps devraient aussi bénéficier de cette modification. Le passage à un bloc de scintillateur avec des côtés parallèles implique une légère perte au niveau de la fraction d'empaquetage, mais au profit d'une meilleure résolution spatiale puisque les cristaux seront maintenant espacés de 1.2 mm à l'avant du module. De plus les blocs seront plus faciles à assembler sur les

matrices de photodiodes avec un système de caméra visuelle ce qui limitera, espérons-le, la diaphonie. En effet, ce problème était important pour certains prototypes et l'élimination de la celle-ci permettrait de récupérer une grande quantité de lumière. Le problème de bruit instable pour les pixels se situant sur les coins et les cotés de la matrice a été rapporté à PerkinElmer et un suivi devra être effectué pour leur communiquer si les nouveaux procédés de fabrication ont permis d'éliminer ce fâcheux problème.

Le dernier chapitre a porté sur l'analyse des résultats en tentant d'estimer la résolution spatiale qu'il serait possible d'obtenir avec le détecteur LabPET II en mode TEP ainsi qu'en mode TDM. La résolution spatiale pour un appareil TEP basé sur le détecteur LabPET II a été estimée à 1.19 mm LMH pour un anneau de 16 cm. Si le détecteur avait eu une FTM semblable à ce qui aurait dû être obtenue théoriquement, une résolution spatiale de 1.04 mm LMH aurait été obtenue ce qui est très près de l'objectif fixé de 1.0 mm. Les causes de cette différence ont pu être provoqué par la géométrie trapézoïdale des scintillateurs, mentionné précédemment, mais aussi des interactions de type Compton. Il serait donc intéressant de reprendre la mesure de résolution spatiale présentée à la section 4.9 mais en variant la largeur de la fenêtre en énergie. Une fenêtre plus large serait d'autant plus réaliste dans le cas d'une acquisition TEP typique. À cet égard, les travaux récent de (MICHAUD, 2009) sur l'identification des interactions Compton pourraient améliorer à la fois la résolution spatiale et la sensibilité de l'appareil TEP. Pour ce qui est de la TDM, une résolution spatiale de 0.50 mm LMH a été estimé, ce qui devrait être suffisant pour permettre une localisation anatomique lors d'études sur un modèle animal comme la souris. Puisqu'il est difficile de trouver un tube à rayons-X avec un point focal très petit, des calculs ont permis d'établir qu'un point focal de 0.5 mm ne

dégraderait pas trop la résolution spatiale lorsque utilisé avec un facteur d'agrandissement de 2.5.

Puisque la résolution spatiale du détecteur LabPET II est supérieure à celle obtenue avec le détecteur LabPETTM, il faudra plus de dose pour obtenir une variance équivalente dans l'image. Les résultats obtenus ont montrés que la dose sera supérieure à la dose limite fixée pour une session d'imagerie moléculaire de 1 cGy, soit 9 cGy pour un bruit dans l'image d'environ 10 HU. Cependant, les images obtenues à faible dose ont tout de même démontrées qu'il était possible de bien identifier l'anatomie de la souris. Ce sera donc à l'utilisateur de bien spécifier le temps d'acquisition par projection ou le courant du tube à rayons-X de manière à éviter de dépasser la dose limite.

Pour ce qui est de la comparaison de la DQE pour ce système fonctionnant en mode comptage vs. un détecteur typique en mode intégration, il faudra améliorer l'efficacité géométrique du détecteur afin d'espérer observer un gain notable dans la réduction de dose. En effet, l'efficacité de détection du LabPET II d'environ 74 % est plutôt faible lorsqu'on la compare aux efficacités supérieures à 90% habituellement observer pour les détecteurs cliniques (KALENDER, 2005). Le contraste dans l'image pourrait être amélioré en faisant la pondération de l'énergie, malgré que la faible résolution en énergie du LabPET II à 60 keV (47.5%) devrait apporter un gain marginal.

Il reste d'importants travaux à mener au niveau de l'architecture mécanique du scanner LabPET II avant d'obtenir un prototype fonctionnel. Toujours est-il que plusieurs variables sont maintenant fixées et que l'appareil TEP animal basée sur le module de détection LabPET II permettra d'obtenir des images métaboliques d'une résolution spatiale supérieure à la plupart des appareils TEP disponibles sur le marché. Cet appareil sera aussi l'un des mieux adapté pour l'imagerie moléculaire du petit animal, tel la souris.

Ce scanner pourrait aussi permettre d'obtenir des images anatomiques si le signal produit par le module LabPET II est suffisamment élevé pour être discriminé du bruit et si la miniaturisation des tubes à rayons-X observée au cours des dernières années se poursuit. En effet, lors de la rédaction de cette thèse, aucun tube à rayon-X, d'un diamètre assez petit permettant son insertion dans un anneau de 16 cm, possédant une énergie assez élevée (>60 kV), un point focal submillimétrique (0.5 mm) et un cône d'émission assez grand ($>40^\circ$), n'était disponible.

Il existe peu d'appareil TDM fonctionnant en mode comptage, mis à part pour quelques prototypes, et il serait intéressant d'investiguer un peu plus la qualité des images que l'on peut obtenir comparativement à un système à intégration. L'ajout récent au laboratoire du système Triumph de la compagnie Gamma-Medica Ideas comportant un appareil TDM conventionnel pourrait permettre cette comparaison. Il serait aussi intéressant de poursuivre les développements en TEP/IRM amorcés en développant une version du LabPET II non-magnétique. En effet, étant donné sa dimension, ce détecteur permettrait d'obtenir de très bonnes images TEP combinées à la résolution très élevée des appareils IRM (~ 50 μm).

Les images TEP/TDM présentés dans cette thèse sont les premières de leur genre. Il existe de plus en plus de détecteurs TDM fonctionnant en mode comptage de photons, par exemple (SHIKHALIEV, 2008) (GIERSCH, 2005), mais aucun groupe de recherche n'a encore tenté d'obtenir à la fois des images TEP et TDM avec un même détecteur et une électronique unique. Ceci est surtout dû au fait que le groupe de recherche en instrumentation TEP de l'université de Sherbrooke est l'un des rares groupes à faire du couplage individuelle entre le détecteur et l'électronique. Un temps mort faible et par le

fait même un taux de comptage assez élevé pour permettre une séquence d'acquisition TDM n'aurait pu être réalisé sans cette approche.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier Pr Roger Lecomte pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour son support tout au long de mes études universitaires. J'aimerais aussi remercier Pr Réjean Fontaine du Département de génie électrique et informatique pour le support au niveau de l'électronique ainsi que Henri Dautet et Murray Davies de PerkinElmer Optoélectronique pour nous avoir gracieusement approvisionnée en photodiodes et pour leur collaboration au développement du détecteur LabPET II.

Merci au Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et Génie (CRSNG) d'avoir financé mes études ses trois dernières années ainsi que la Fondation de l'Université de Sherbrooke pour l'octroi de la bourse d'études Étienne Lebel au début de mon doctorat.

J'aimerais aussi remercier mes collègues de travail Jules Cadorette, Catherine Pepin, Joel Riendeau, Christian Thibaudeau, Mélanie Bergeron, Marc-André Tétrault, Nicolas Viscogliosi, Jean-Daniel Leroux, Jean-François Beaudoin et Mélanie Archambault pour l'aide apportée au cours de ce projet.

Finalement, sincères remerciements à ma famille et mes amis m'ayant aidé à surmonter des temps plus difficiles lors de ces longues études.

BIBLIOGRAPHIE

- (3M PRODUCT INFORMATION DATA SHEET, 2001) 3M PRODUCT INFORMATION DATA SHEET, 3M Radiant Mirror Film VM2000, www.3M.com/lightmanagement, 2001.
- (ALAVI, 2007) A. Alavi, A. Mavi, S. Basu et A. Fischman, "Is PET-CT the only option?", *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 34, p. 819-821, 2007.
- (ALVAREZ, 1976) R E Alvarez and A Macovski, "Energy-selective reconstructions in X-ray computerised tomography", *Phys. Med. Biol.*, vol. 21, p. 733-744, 1976.
- (ANGER, 1957) O.H. Anger, "A New Instrument For Mapping Gamma Ray Emitters", *Biology and Medicine Quarterly Report UCRL-3653*, 1957.
- (BARBER, 2009) W.C. Barber, E. Nygard, J.C. Wessel *et al.*, "Large Area Photon Counting X-Ray Imaging Arrays for Clinical Dual-Energy Applications", *IEEE 2009 NSS/MIC Conf. Rec.*, Orlando, 2009.
- (BARNES, 1979) G.T. Barnes *et al.*, "Optimizing computed tomography (CT) scanner geometry", *SPIE*, vol. 173, p. 225-237, 1979.
- (BARNYAKOV, 1998) A. Yu. Barnyakov *et al.*, "Development of aerogel Cherenkov counters with wavelength shifters and phototubes", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.*, vol. 419, p. 584, 1998.
- (BASOLO, 2008) S. Basolo, J.-F. Berar, N. Bondet *et al.*, "A 20 kpixels CdTe photon-counting imager using XPAD chip", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.*, vol. 589, p. 268-274, 2008.
- (BÉRARD, 2005) P. Bérard, C.M. Pepin, D. Rouleau *et al.*, "CT acquisition using PET detectors and electronics", *Nuclear Science IEEE Transactions on*, vol. 52, p. 634-637, 2005.
- (BÉRARD, 2006) P. Bérard, J. Riendeau, C.M. Pepin *et al.*, "Investigation of the LabPET™ detector and electronics for photon-counting CT imaging", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.*, vol. 571, p. 114-117, 2006.

- (BÉRARD, 2008) P. Bérard, C.M. Pepin et R. Lecomte, Rapport confidentiel remis à PerkinElmer, "Progress Report on LabPET II 64-Channel APD Detector Module", 2008.
- (BERGERON, 2007) M. Bergeron, J. Cadorette, J.-F. Beaudoin *et al.*, "Performance evaluation of the LabPET™ APD-based digital PET scanner", *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 4185-4191, 2007.
- (BERGERON, 2008) M. Bergeron, J. Cadorette, J.-F. Beaudoin *et al.*, "Imaging performance of the LabPET™ APD-based digital PET scanner", *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 3841-3845, 2008.
- (BEYER, 2000) T. Beyer, D.W. Townsend, T. Brun *et al.*, "A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology", *J. Nucl. Med.*, vol. 41, p. 1369-1379, 2000.
- (BREVET MLS, 2001) *Brevet É.-U.*, "Scintillating substance and scintillating wave-guide element", No. 6,278,832, 2001.
- (BOONE, 2004) J.M. Boone, O. Velazquez et S.R. Cherry, "Small-animal x-ray dose from Micro-CT", *Mol. Imaging*, vol. 3, p. 149-158, 2004.
- (BUZYKAEV, 1998) A.R. Buzykaev *et al.*, "Aerogel Cherenkov counters with wavelength shifters and micro-channel plate photo-tubes", *J. Non-Cryst. Solids*, vol. 225, p. 381, 1998.
- (CAHN, 1999) R.N. Cahn, B. Cederström, M. Danielsson *et al.*, "Detective quantum efficiency dependence on x-ray energy weighting in mammography", *Med. Phys.*, vol. 26, no. 12, p. 2680-2683, 1999.
- (CARLSON, 2007) S.K. Carlson, K.L. Classic, C.E. Bender et S.J. Russell, "Small animal absorbed radiation dose from serial micro-computed tomography imaging", *Mol. Imaging Biol.*, vol. 9, p. 78-82, 2007.
- (CHATZIOANNOU, 2002) A.F. Chatzioannou, "Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs", *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 29, no. 1, p. 98-114, 2002.
- (CHERRY, 2008) S.R. Cherry, A.Y. Louie, R.E. Jacobs, "The integration of positron emission tomography with magnetic resonance imaging", *Proceedings of the IEEE*, vol. 96, no. 3, p. 416-438, 2008.

- (CHESLER, 1972) A.D. Chesler, *Symposium on Tomographic Imaging in Nuclear Medicine*, New York, 1972.
- (COSGROVE, 2006) D. Cosgrove, "Ultrasound contrast agents: An overview", *Eur. J. Radiol.*, vol. 60, no. 3, p. 324-330, 2006.
- (DAWSON 2006) P. Dawson, "Functional imaging in CT", *Eur. J. Radiol.*, vol. 60, no. 3, p. 331-340, 2006.
- (DERENZO, 1993) S.E. Derenzo, W.W. Moses, *et al.*, in: K. Uemura *et al.*, (Eds.), Quantification of Brain Function, Tracer Kinetics and Image Analysis in Brain PET, Elsevier, Amsterdam, p. 25, 1993.
- (De HEVESY, 1994) G. DeHevesy, "Some application of isotopic indicators", Nobel Lecture, December 12, 1944.
- (DORENBOS, 1994) P. Dorenbos, C.W.E. vanEijk, A.J.J. Bos et C.L. Melcher, "Afterglow and thermoluminescence properties of Lu₂SiO₅:Ce scintillation crystals", *Phys. Condens. Matter*, vol. 6, p. 4167-4180, 1994.
- (ERIKSSON, 2008) L. A. Eriksson, D. W. Townsend, M. Conti *et al.*, "Potentials for Large Axial Field of View Positron Camera Systems", *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 1632-1636, 2008
- (FEINFOCUS DATA SHEET, 2002) FEINFOCUS DATA SHEET, Handling instructions x-ray system FME-065.09, 2002.
- (FONTAINE, 2005) R. Fontaine, F. Belanger, J. Cadorette, *et al.*, "Architecture of a Dual-Modality, High-Resolution, Fully Digital Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Scanner for Small Animal Imaging", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 52, no. 3, p. 691-696, 2005.
- (FORD, 2003) H.L. Ford, M.M. Thornton et D.W. Holdsworth, "Fundamental image quality limits for microcomputed tomography in small animals", *Med. Phys.*, vol. 30, no. 11, p. 2869-2877, 2003.
- (FUNK, 2004) T. Funk, M. Sun et B.H. Hasegawa, "Radiation dose estimate in small animal SPECT and PET", *Med. Phys.*, vol. 31, no. 9, p. 2680-2686, 2004.
- (GIERSCH, 2004) J. Giersch, D. Niederlöhner et G. Anton, "The influence of energy weighting on X-ray imaging quality", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 531, no. 1-2, p. 68-74, 2004.

- (GIERSCH, 2005) J. Giersch *et al.*, "Material reconstruction with spectroscopic pixel X-ray detectors", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 551, p. 125-138, 2005.
- (GOERTZEN, 2002) A.L. Goertzen, A.K. Meadors, R.W. Silverman et S.R. Cherry, "Simultaneous molecular and anatomical imaging of the mouse *in vivo*", *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, p. 4315-4328, 2002.
- (GORE, 1978) J.C. Gore et P.S. Tofts, "Statistical limitations in computed tomography", *Phys. Med. Biol.*, vol. 23, no. 6, p. 1176-1182, 1978.
- (HAJDOK¹, 2008) G. Hajdok, J.J. Battista et I.A. Cunningham, "Fundamental x-ray interaction limits in diagnostic imaging detectors: spatial resolution", *Med. Phys.*, vol. 35, no. 7, p. 3180-3193, 2008.
- (HAJDOK², 2008) G. Hajdok, J.J. Battista et I.A. Cunningham, "Fundamental x-ray interaction limits in diagnostic imaging detectors: Frequency-dependent Swank noise", *Med. Phys.*, vol. 35, no. 7, p. 3194-3204, 2008.
- (HAMAMATSU, 2006) Hamamatsu, Photomultiplier tubes : Basics and applications, third edition, 304 pages, 2006.
- (HARPEN, 2004) M.D. Harpen, "Positronium: Review of symmetry, conserved quantities and decay for the radiological physicist", *Med. Phys.*, vol. 31, no.1, p. 57-61, 2004.
- (HASEGAWA, 1991) B.H. Hasegawa, B. Stebler, B.K. Rutt et A. Martinez, "A prototype high-purity germanium detector system with fast photon-counting circuitry for medical imaging", *Med. Phys.*, vol. 18, p. 900-909, 1991.
- (HASEGAWA, 2002) B.H. Hasegawa, K.H. Wong, K. Iwata *et al.*, "Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT", *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol.1, no.6, 2002.
- (HAWKES, 2008) R.C. Hawkes, T.D. Fryer, A.J. Lucas *et al.*, "Combined microPET®/MR System: Performance Assessment of the Full PET Ring and Split Gradients", *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 3673-3678, 2008.
- (HENDERSON, 2003) E. Henderson, M.F. Milosevic, M.A. Haider, I.W.T. Yeung, "Functional CT imaging of prostate cancer", *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, p. 3085-3100, 2003.

- (HOFMANN, 2008) M. Hofmann, F. Steinke, V. Scheel *et al.*, "MRI-Based Attenuation Correction for PET/MRI: A Novel Approach Combining Pattern Recognition and Atlas Registration", *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 11, p. 1875-1883, 2008.
- (HOUNSFIELD, 1979) G.N. Hounsfield, Computed Medical Imaging, Nobel Lecture, 1979.
- (ICRU, 1994) ICRU, Particle counting in radioactivity measurements, ICRU report 52, 80 pages, International Commission, 1994.
- (JAN, 2004) S. Jan *et al.*, "GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT", *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, p. 4543-4561, 2004.
- (JOHNS, 1983) H.E. Johns et J.R. Cunningham, Physics of Radiology, Charles C. Thomas Publisher, 4^{ème} édition, 1983.
- (JUDENHOFER, 2008) M.S. Judenhofer, H.F. Wehrl, D.F. Newport *et al.*, "Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging", *Nature Medicine*, vol. 14, no. 4, p. 459-465, 2008.
- (KALENDER, 2005) W.A. Kalender, Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications, Wiley-VCH; 2^{ème} édition, 2005.
- (KARP, 2008) J.S. Karp, S. Surti, M.E. Daube-Witherspoon et G. Muehllehner, "Benefit of Time-of-Flight in PET: Experimental and Clinical Results", *J. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 3, p. 462-470, 2008.
- (KHAMPUIS, 1998) C. Kamphuis et F.J. Beekman, "Accelerated iterative transmission CT reconstruction using an ordered subset convex algorithm", *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 17, p. 1101-1105, 1998.
- (KINAHAN, 1998) P.E. Kinahan, D.W. Townsend, T. Beyer et D. Sashin, "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner", *Med. Phys.*, vol. 25, no. 10, p. 2046-2053, 1998.
- (KNOLL, 2000) G. F. Knoll. Radiation detection and measurements, John Wiley & Sons, 3^{ème} édition, 2000.
- (KOHN, 1956) H.I. Kohn et R.F. Kallman, "The influence of strain on acute x-ray lethality in the mouse. I. LD50 and death rate studies", *Radiat. Res.*, vol. 5, p. 309-317, 1956.
- (KUHL, 1973) D.E. Kuhl, R.Q. Edwards, A.R. Ricci, M. Reivich, "Quantitative Section Scanning Using Orthogonal Tangent Correction", *J. Nucl.*

- Med.*, vol. 14, p. 196-200, 1973.
- (LAFOREST, 2004) R. Laforest, C.E. Waterson, S.M. Broski, J.S. Lewis, "Radiation dose considerations in tumor growth monitoring with CT", *Mol. Imaging* vol. 3, no. 3, p. 288, 2004.
- (LAROBINA, 2006) M. Larobina, A. Brunetti et M. Salvatore, "Small animal PET: a review of commercially available imaging systems", *Current Medical Imaging Reviews*, vol. 2, p. 187-192, 2006.
- (LAUTERBUR, 1973) P.C. Lauterbur, "Image Formation by Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance", *Nature*, vol. 242, p. 190-191, 1973.
- (LEAHY, 1991) R. Leahy et X. Yan, "Incorporation of anatomical MR data for improved functional imaging with PET," Information Processing in Medical Imaging: 12th International Conference, Wye, UK, 1991.
- (LECOMTE, 1999) R. Lecomte *et al.*, "Radiation detection measurements with a new 'Buried Junction' silicon avalanche photodiode", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 423, p. 92-102, 1999.
- (LECOMTE, 2002) R. Lecomte. *Notes du cours Instrumentation en science des radiations*, 2002.
- (LECOMTE, 2004) R. Lecomte, "Technology challenges in small animal PET imaging", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 527, no. 1-2, p. 157-165, 2004.
- (LEHMANN, 1981) L.A. Lehmann, R.E. Alvarez, A. Macovski *et al.*, "Generalized image combinations in dual KVP digital radiography", *Med. Phys.*, vol. 8, no. 5, p. 659-667, 1981.
- (LEMPICKI, 1995) A. Lempicki *et al.*, "LuAlO₃:Ce and other aluminate scintillators", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 42, no. 4, p. 280-284, 1995.
- (LEMPICKI, 1996) A. Lempicki *et al.*, "Lutetium aluminate: spectroscopic and scintillation properties", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, no. 3, pp. 1316-1320, 1996.
- (LEROUX, 2004) J.-D. Leroux *et al.*, "Time discrimination techniques using artificial neural networks for positron emission tomography", IEEE 2004 NSS/MIC Conf. Rec., Rome (Italie) CD-ROM :JNM2-7, 2004.
- (LEROUX, 2007) J.-D. Leroux, C. Thibaudau, R. Lecomte et R. Fontaine, "Fast, accurate and versatile Monte Carlo method for computing system

- matrix", 2007 *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 3644-3648, 2007.
- (LEVIN, 1999) C.S. Levin et E.J. Hoffman, "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution", *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, p. 781-799, 1999.
- (LIANG, 2007) H. Liang, Y. Yang, K. Yang, Y. Wu, J.M. Boone et S.R. Cherry, "A microPET/CT system for in vivo small animal imaging", *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 13, p. 3881-3894, 2007.
- (LUCAS, 2006) A.J. Lucas, R.C. Hawkes, P. Guerra *et al.*, "Development of a combined microPET-MR system", 2006 *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 4, p. 2345-2348, 2006.
- (MASSOUD, 2003) T.F. Massoud, S.S. Gambhir, "Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light", *Genes & Development*, vol. 17, p. 545-580, 2003.
- (MATSUURA, 2008) N. Matsuura et J.A. Rowlands, "Towards new functional nanostructures for medical imaging", *Med. Phys.*, vol. 35, no. 10, p. 4474-4486, 2008.
- (McINTYRE, 1972) R.J. McIntyre, "The distribution of gains in uniformly multiplying avalanche photodiodes: Theory", *IEEE Trans. Elec.. Dev.*, vol. 19, p. 703-713, 1972.
- (MENK, 2004) R.H. Menk, Special application in radiology, du livre Ionizing radiation detectors for medical imaging. World Scientific Publishing, 2004.
- (MICHAUD, 2004) J.-B. Michaud *et al.*, "Experimental results of identification and vector quantization algorithms for DOI measurement in digital PET scanners with phoswich detectors", *IEEE 2004 NSS/MIC Conf. Rec.*, Rome (Italie), p. 3678-3681, 2004.
- (MICHAUD, 2009) J.-B. Michaud, S. Rechka, C.-A. Brunet, R. Lecomte et R. Fontaine, "Monte Carlo Results from Neural Networks as an Alternative to Compton Photons LOR Analysis", *IEEE 2009 NSS/MIC Conf. Rec.*, Orlando, 2009.
- (MOSES, 1995) W.W. Moses *et al.*, "LuAlO₃:Ce-a high density, high speed scintillator for gamma detection", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 42, no. 4, p. 275-279, 1995.
- (MOSES, 2008) W.W. Moses, Présentation dans le cadre de la conférence NDIP

2008 disponible sur <http://ndip.in2p3.fr/ndip08/>.

- (MOSZYNSKI, 2007) M. Moszynski, A. Nassalski, W. Czarnacki, "Energy Resolution of LGSO Scintillators", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 54, p. 725-731, 2007.
- (NASSALSKI, 2007) A. Nassalski, M. Moszynski, T. Szczesniak, *et al.*, "The Road to the Common PET/CT Detector", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 54, p. 1459-1463, 2007.
- (NAUD, 1996) J.D. Naud *et al.*, "The Role of Cerium Sites in the Scintillation Mechanism of LSO", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, no. 3-2, p. 1324-1328, 1996.
- (NESTLE, 2009) U. Nestle, W. Weber, M. Hentschel et A.-L. Grosu, "Biological imaging in radiation therapy: role of positron emission tomography", *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, p. R1-R25, 2009.
- (NIKIFORIDIS, 2008) G.C. Nikiforidis, G.C. Sakellaropoulos et G.C. Kagadis, "Molecular imaging and the unification of multilevel mechanisms and data in medical physics", *Med. Phys.*, vol. 35, no. 8, p. 3444-3452, 2008.
- (OSBORNE, 1923) E.D. Osborne, C.G. Southerland, A.J. Scholl, L.T. Roundtree LT, "Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodide", *JAMA*, vol. 80, p. 368-373, 1923.
- (PATTON, 2003) D.D. Patton, "The Birth of Nuclear Medicine Instrumentation: Blumgart and Yens, 1925", *J. Nucl. Med.*, vol. 44, no. 8, p. 1362-1365, 2003.
- (PELIZARRI, 1989) C.A. Pelizarri, G.T.Y. Chen, D.R. Spelbring, "Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain", *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 13, p. 20-26, 1989.
- (PENG, 2006) H. Peng, Investigation of new approaches to combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging systems, *Thèse de doctorat présentée à la Faculté des études supérieures de The University of Western Ontario*, 2006.
- (PEPIN, 2001) C. M. Pepin *et al.*, "Assessment of reflective separator films for small crystal arrays", *2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, N8-2, IEEE Catalog No. 02CH37310C, vol. 1, pp. 124-128, 2001.
- (PEPIN, 2004) C. M. Pepin *et al.*, "Properties of LYSO and recent LSO scintillators for phoswich PET detectors", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 51, 2004.

- (PEPIN¹, 2007) C.M. Pepin, Développement et évaluation de détecteurs multicristaux à base de photodiodes avalanches pour scanner bimodal TEP/TDM, Thèse de doctorat présenté à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke, 2007.
- (PEPIN², 2007) C.M. Pepin et R. Lecomte, Evaluation of Proteus Scintillator Assembly with 3M VM2000 Radiant Light Film LYSO 4x1 Scintillator Arrays, Rapport technique, 2007.
- (PERKINELMER, 2006) PerkinElmer, Avalanche photodiode : a user guide, 2006.
- (PICHLER, 1999) B. Pichler, E. Lorenz, R. Mirzoyan *et al.*, "Performance test of a LSO-APD PET module in a 9.4 Tesla magnet", *1997 IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec.*, vol. 2, p. 1237–1239, 1997.
- (PICHLER, 2006) B.J. Pichler, M.S. Judenhofer, C. Catana *et al.*, "Performance Test of an LSO-APD Detector in a 7-T MRI Scanner for Simultaneous PET/MRI", *J. Nucl. Med.*, vol. 47, no. 4, p. 639-647, 2006.
- (POMPER, 2001) M.G. Pomper, "Molecular imaging: an overview", *Acad. Radiol.*, vol. 8, p. 1141-1153, 2001.
- (PURDIE, 2001) T.G. Purdie, E. Henderson, T.Y. Lee, "Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft-tissue tumour", *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, p. 3161-3175, 2001.
- (RAAPHORST, 1999) G.P. Raaphorst et S. Boyden, "Adaptive response and its variation in human normal and tumour cells", *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 75, no. 7, p. 865-873, 1999.
- (RENKER, 2002) D. Renker, "Properties of avalanche photodiodes for applications in high energy physics, astrophysics and medical imaging", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. A.*, vol. 486, p. 164-169, 2002.
- (RIENDEAU, 2007) J. Riendeau, P. Bérard, N. Viscogliosi *et al.*, "High Rate Photon Counting CT Using Parallel Digital PET Electronics", *Real-Time Conference, 2007 15th IEEE-NPSS*, p. 1-8, 2007.
- (ROBERT, 2005) S. Robert, Conception d'un préamplificateur de charges pour un scanner TEP/TDM sur technologie CMOS 0.18 μm , Mémoire de maîtrise présenté à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke, 2005.
- (ROBINSON, 1979) P.J. Robinson, L. Kreel, "Pulmonary tissue attenuation with computed tomography: Comparison of inspiration and expiration scans", *J Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 3, p. 740-748, 1979.

- (ROGERS, 2000) J.G. Rogers et C.J. Batty, "Afterglow in LSO and its possible effect on energy resolution", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 47, no. 2-2, p. 438-445, 2000.
- (SCHLYER 2004) D. Schlyer, W. Rooney, C. Woody *et al.*, "Development of a simultaneous PET/MRI scanner", *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, vol. 6, p. 3419-3421, 2004.
- (SCHMAND, 2007) M. Schmand, Z. Burbar, J. Corbeil *et al.*, "Brain PET: First human tomograph for simultaneous (functional) PET and MR imaging", *J. Nucl. Med.*, vol. 48, 45 p., 2007.
- (SELIVANOV, 2000) V.V. Selivanov, Y. Picard, J. Cadorette *et al.*, "Detector response models for statistical iterative image reconstruction in high resolution PET", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 47, no. 3, 2000.
- (SELLER, 2001) P. Seller, G. Derbyshire, G. Hall, et al., "Photon counting silicon X-ray pixel detector modules", *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, vol. 466, p. 174-177, 2001.
- (SHAH, 1996) K. S. Shah *et al.*, "Gamma ray detection properties of lutetium aluminate scintillators", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 43, no. 3, p. 1267, 1996.
- (SHEPP, 1982) L.A. Shepp et Y. Vardi, "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. MI-2, p. 113-122, 1982.
- (SHIKHALIEV, 2008) P.M. Shikhaliev, "Computed tomography with energy-resolved detection: a feasibility study", *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, p. 1475-1495, 2008.
- (SIEWERDSEN, 1997) J.H. Siewerdsen, L.E. Antonuk, Y. El-Mohri *et al.*, "Empirical and theoretical investigation of the noise performance of indirect detection, active matrix flat-panel imagers (AMFPIs) for diagnostic radiology", *Med. Phys.*, vol. 24, no. 1, p. 71-89, 1997.
- (STICKEL, 2007) J.R. Stickel, J. Qi et S.R. Cherry, "Fabrication and Characterization of a 0.5-mm Lutetium Oxyorthosilicate Detector Array for High-Resolution PET Applications", *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 1, p. 115-121, 2007.
- (SUZUKI, 1994) H. Suzuki *et al.*, "Energy transfer mechanism in Gd₂(SiO₄)O:Ce scintillators", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 41, p. 681-688, 1994.

- (SWANK, 1974) R.K. Swank, "Measurement of absorption and noise in an x-ray image intensifier", *J. Appl. Phys.*, vol. 45, no. 8, p. 3673-3678, 1974.
- (TASCHEREAU, 2007) R. Taschereau, P.L. Chow, A.F. Chatziioannou, "Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds", *Med. Phys.*, vol. 34, no. 1, p. 1026-1036, 2007.
- (THIBAudeau, 2008) C. Thibaudeau, P. Bérard, M.-A. Tétrault *et al.*, "Iterative CT reconstruction using LabPET™ detector modules", *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 4205-4209, 2008.
- (TOWNSEND, 2001) D.W. Townsend et S.R. Cherry, "Combined anatomy and function: the path of true image fusion", *Eur. Radiol.*, vol. 11, no. 10, p. 1968-1974, 2001.
- (TOWNSEND¹, 2008) D.W. Townsend, "Multimodality imaging of structure and function", *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 4, p. R1-R39, 2008.
- (TOWNSEND², 2008) D.W. Townsend, "Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function", *J. Nucl. Med.*, vol. 49, p. 938-955, 2008.
- (TUCKER, 1991) D.M. Tucker, G.T. Barnes et Dev P. Chakraborty, "Semiempirical model for generating tungsten target x-ray spectra", *Med. Phys.*, vol. 18, no. 2, p. 211-218, 1991.
- (VAN HOUTEN, 2002) J. Van Houten, "A Century of Chemical Dynamics Traced through the Nobel Prizes. 1943: George de Hevesy", *Journal of Chemical Education*, vol. 79, no. 3, p. 301-303, 2002.
- (VAQUERO, 2005) J.J. Vaquero, E. Lage, S. Redondo *et al.*, "Co-planar PET/CT for small animal imaging", *2005 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, vol. 3, 4 p., 2005.
- (VASKA, 2003) P. Vaska, S.P. Stoll, C.L. Woody *et al.*, "Effects of intercrystal crosstalk on multielement LSO/APD PET detectors", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 50, no. 3, p. 362-366, 2003.
- (VASKA, 2007) P. Vaska, A. Dragone, W. Lee *et al.*, "A prototype CZT-based PET scanner for high resolution mouse brain imaging", *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, p. 3816-3819, 2008.
- (WAGNER, 1974) R.F. Wagner, K.E. Weaver, E.W. Denny et R.G. Bostrom, "Toward a unified view of radiological imaging systems", *Med. Phys.*, vol.

1, no. 11, 1974.

- (WAGNER, 2006) H.N. Wagner, A Personal History of Nuclear Medicine, London, 2006.
- (WAHL, 1993) R.L. Wahl, L.E. Quint, R.D. Cieslak *et al.*, “”Anatomometabolic” tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity”, *J. Nucl. Med.*, vol. 34, p. 1190-1197, 1993.
- (WEBB, 1974) P.P. Webb *et al.*, “Properties of avalanche photodiodes”, *RCA Rev.*, vol. 35, p. 234, 1974.
- (WONG, 1998) W.-H. Wong et H. Li, “A scintillation detector signal processing technique with active pileup prevention for extending scintillation count rates”, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. 45, no. 3, p. 838-842, 1998.
- (ZBIJEWSKI, 2007) W. Zbijewski, M. Defrise, M.A. Viergever et F.J. Beekman, “Statistical reconstruction for x-ray CT systems with non-continuous detectors”, *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, p. 403–418, 2007.
- (ZHAO, 2005) W. Zhao, G. DeCrescenzo, S.O. Kasap et J.A. Rowlands, “Ghosting caused by bulk charge trapping in direct conversion flat-panel detectors using amorphous selenium”, *Med. Phys.*, vol. 32, no. 2, p. 488-500, 2005.